

Diplomarbeit

Thrombozytenfunktion wiederbelebter

PatientInnen mit Herzinfarkt

Vergleich intravenöser vs. oraler P2Y₁₂-ADP-Rezeptor-Hemmer

eingereicht von

Łukasz Bis

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dirk von Lewinski

und

OA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Florian Prüller

Graz, 30.04.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.04.2019

Łukasz Bis eh

Danksagungen

Ich möchte mich bei Dirk von Lewinski und Florian Prüller bedanken, welche mir die Diplomarbeit ermöglicht und mich tatkräftig dabei unterstützt haben und mir mit ihrem Rat zur Seite gestanden sind.

Des Weiteren möchte ich mich beim ärztlichen und pflegerischen Personal der kardiologischen Intensivstation bedanken, durch deren Zusammenarbeit ein reibungsloser Ablauf überhaupt erst ermöglicht worden ist – nicht zu vergessen sind die LabormitarbeiterInnen des KIMCL und vor allem die MitarbeiterInnen der Thrombozytenfunktion, welche mir an den Wochenenden, an denen ich selbst die Messungen durchgeführt habe, hilfsbereit zur Seite gestanden sind.

Ein besonderer Dank geht an Oliver Milke, der mich am Anfang der Studie entsprechend eingeschult hat und in meiner Abwesenheit für mich eingesprungen ist.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Bettina Pint, meiner Familie und meinen FreundInnen, die mich während des gesamten Studiums mit all seinen Höhen und Tiefen begleitet und unterstützt haben, bedanken.

Die letzten Danksagungen gehen an die österreichischen SteuerzahlerInnen, durch deren Beiträge mein Studium in Graz erst ermöglicht worden ist.

Zusammenfassung

Hintergrund: Erfolgreich reanimierte PatientInnen mit Myokardinfarkt werden nach einem interventionellen Eingriff im Herzkatheter, nach Stentimplantation oder Dilatation der Koronarien, mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung und einer Abkühlung der Körperkerntemperatur für einen Zeitraum von 24-48h behandelt. Die damit verbundenen intensivmedizinischen Maßnahmen erschweren die Gabe oraler Adenosindiphosphat (ADP)-P2Y₁₂-Antagonisten durch die Notwendigkeit, diese über eine Sonde zu verabreichen. Vor kurzem kam eine intravenöse Alternative in Form von Cangrelor auf den Markt. Dieses Medikament ermöglicht eine nahezu vollständige Hemmung der Thrombozyten innerhalb von 2 Minuten nach Gabe des Medikaments. In der vorliegenden Studie wurde Cangrelor hinsichtlich der Wirkung in den ersten Tagen nach Infarkt-bedingter Reanimation untersucht, und zwar im Vergleich zu einer Gruppe reanimierter PatientInnen aus einer vorausgegangenen Studie, welche Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor erhalten haben.

Methoden: In dieser klinischen, prospektiv beobachtenden Single Center Studie wurden 25 PatientInnen eingeschlossen und haben Cangrelor 0,75mcg/kgKG/min bis zur Wiederherstellung einer suffizienten Magen-Darm Passage erhalten.

Die Thrombozytenaggregation wurde mittels Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA) an vier Tagen hintereinander gemessen. Ausgewertet wurden dabei die Area Under The Curve (AUC) und die Amplitude der durch Arachidonsäure, Kollagen (Acetylsalicylsäure [ASS]) und ADP (P2Y₁₂-Hemmer) ausgelösten Aggregation.

Ergebnisse: Am ersten Tag bestand ein signifikanter Unterschied in der ADP-Amplitude [%] ($p=0,018$) (Cangrelor) 15,7 ($\pm 8,5$) vs. (ORAL) 24,1 ($\pm 11,6$) und in der ADP-AUC ($p=0,010$) (Cangrelor) 54,1 ($\pm 72,7$) vs. (ORAL) 151,7 ($\pm 127,1$) zugunsten von Cangrelor. Der Unterschied verringerte sich in den folgenden Tagen, unter anderem, weil immer mehr PatientInnen auf einen oralen P2Y₁₂-Antagonisten umgestellt wurden. Bei der Wirkung von Aspirin gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerung: Cangrelor bewirkt während der Targeted Temperature Management (TTM) Anwendung eine stärkere Hemmung der Thrombozyten als orale P2Y₁₂-Antagonisten.

Abstract

Introduction: Successfully resuscitated patients after myocardial infarction and cardiac arrest are typically treated with a coronary stent or a balloon dilatation. Furthermore, they are given dual antiplatelet drugs and are treated with hypothermia for a period of 24-48 hours. However, this procedure complicates the application of ADP-P2Y₁₂ antagonists, which are given through a gastric tube.

Recently, the intravenous alternative Cangrelor has been launched on the market and allows an almost complete inhibition of platelet aggregation within two minutes.

This trial compares the effects and the efficacy of Cangrelor to those of Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor from a previous study. All of the referred medications were administered in a group of resuscitated patients.

Methods: 25 patients were included in this prospective single center study and were given Cangrelor 0,75mcg/kgKG/min until gastric paresis was overcome.

The platelet aggregation was measured with light transmission aggregometry (LTA) on four consecutive days. The analysed measurements include the “area under the curve” and the amplitude of the aggregation, which was triggered by arachidonic acid, collagen (Aspirin) and ADP (P2Y₁₂-antagonist).

Results: On the first day there was a significant difference in the ADP amplitude [%] ($p=0,018$) (Cangrelor) 15,7 ($\pm 8,5$) vs. (ORAL) 24,1 ($\pm 11,6$) and the ADP-AUC ($p=0,010$) (Cangrelor) 54,1 ($\pm 72,7$) vs. (ORAL) 151,7 ($\pm 127,1$) in favor of Cangrelor. The difference gets smaller within the next days, because more patients are being switched to oral P2Y₁₂-antagonists. There was no difference in effect between the groups.

Conclusion: Cangrelor inhibits the platelets better than the oral-ADP-P2Y₁₂-antagonists during the application of TTM.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung	13
1.1 Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt.....	13
1.1.1 Definition.....	13
1.1.2 Epidemiologie	14
1.1.3 Genderaspekte	14
1.2 Versorgung des Herzstillstandes	16
1.2.1 Epidemiologie des Herzstillstandes	16
1.2.2 Grundlagen	16
1.2.3 Präklinisch	18
1.2.4 Innerklinisch.....	18
1.2.5 Return of spontaneous circulation (ROSC).....	19
1.2.6 Versorgung im Herzkatheter	21
1.2.7 Versorgung auf der Intensivstation	22
1.2.8 Medikamentenwirkung	23
1.2.9 Targeted Temperature Management	24
1.3 Grundlagen der Blutgerinnung	26
1.3.1 Primäre Hämostase	26
1.3.2 Thrombozyten	26
1.3.3 Thrombozytenaktivierung.....	26
1.3.4 Sekundäre Hämostase	27
1.3.5 Medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung	30

1.3.6	Medikamentöse Antikoagulation	34
2	Material und Methoden.....	36
2.1	Studiendesign und PatientInnenkollektiv.....	36
2.2	Studienintervention	36
2.3	Lichttransmissionsaggregometrie	37
2.4	Datenanalyse	39
3	Ergebnisse – Resultate	40
3.1	StudienpatientInnenkollektiv versus Kontrollgruppenkollektiv	40
	p-Wert.....	42
3.2	Vergleich der ADP-P2Y ₁₂ Antagonisten	43
3.3	Auswertung der Thrombozytenhemmung mittels ASS.....	45
3.4	Nebenwirkungen	47
4	Diskussion.....	50
4.1	Conclusio	52
4.2	Limitationen.....	52
5	Nachwort.....	52
6	Literatur.....	53

Glossar und Abkürzungen

1-VD	One-Vessel Disease
2-VD	Two-Vessel Disease
3-VD	Three-Vessel Disease
5-HT	Serotonin
ACS	Acute Coronary Syndrome, akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AED	Automatisierter externer Defibrillator
AHA	American Heart Association
ALS	Advanced Life Support
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
art.	arteriell
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the Curve
BGA	Blutgasanalyse
BLS	Basic Life Support
C°	Grad Celsius
Ca ²⁺	Calciumionen
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
cAVK	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
cCT	Craniale Computertomographie
CCU	Kardiologische Intensivstation, Critical Care Unit
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
COX	Cyclooxygenase
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CRP	C reaktives Protein
CYP	Cytochrom P450
dL	Deziliter
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm

ERC	European Resuscitation Council
ESC	European Society of Cardiology
EuReCa	European Registry of Cardiac Arrest
g	Gramm
G/L	Giga pro Liter
GCP	Good Clinical Practice
GP	Glykoprotein
h	Stunde
HKS	HerzKreislaufstillstand
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	intravenös
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
INR	International Normalized Ratio
KFZ	Kraftfahrzeug
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kgKG	pro Kilogramm Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
L	Liter
LTA	Lichttransmissions-Aggregometrie
MAP	Mean Arterial Pressure
mg	Milligramm
mmH ₂ O	Millimeter Wassersäule
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µg	Mikrogramm
n	Anzahl
NMH	niedermolekulares Heparin
NO	Stickstoffmonoxid
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NSTEMI	Non-ST-segment elevation myocardial infarction
OHCA	Out of hospital cardiac arrest

p.o.	per os
p.s.	per Sonde
PAF	Platelet Activating Factor
PAR	Protease-aktivierender Rezeptor
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane koronare Intervention
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
P-Lip	Phospholipide
PPP	Platelet Poor Plasma
PRP	Platelet Rich Plasma
ROSC	Return of Spontaneous Circulation
rpm	Round per Minute
s	Sekunde
S100B	S100 Calcium-Binding Protein B
SFL	Stent for Life
SOP	Standard Operating Procedure
SpO ₂	partielle Sauerstoffsättigung
STEMI	ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
TF	Tissue Factor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
t-Pa	Tissue Plasminogen Activator
TPO	Thrombopoietin
TRAP	Thrombin Rezeptor aktivierendes Peptid
TTM	Targeted Temperature Management
TXA ₂	Thromboxan A ₂
TZ	Thrombozyten
UFH	Unfraktioniertes Heparin
vWF	Von-Willebrand-Faktor
µm	Mikrometer
µl	Mikroliter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gerinnungskaskade nach [66]	29
Abbildung 2: Thrombozytenaktivierung nach Andreesen [72].....	30
Abbildung 3: Funktionsprinzip der optischen Aggregometrie nach Born [104] ...	38
Abbildung 4: Körpertemperatur im Verlauf, Cangrelorgruppe (blau durchgehend), Kontrollgruppe (grün, strichliert)	41
Abbildung 5: (A) Anzahl [n] der PatientInnen welche im Verlauf über die vier Studientage Cangrelor erhalten haben, (B) Anteil [n] der ADP-P2Y ₁₂ -Antagonisten welche die TeilnehmerInnen am Ende des 4. Tages eingenommen haben. Von oben nach unten: Ticagrelor (dunkelbraun); Prasugrel (grün); Clopidogrel (gelb); Cangrelor (hellbraun).	43
Abbildung 6: (A) Boxplotdarstellung der Adenosindiphosphat (ADP) induzierten Area under the Curve (AUC) der ersten vier Tage. (B) Boxplotdarstellung der maximalen Amplitude [%] in der durch ADP ausgelösten Funktionsmessung. In beiden Abbildungen kann man eine signifikante Differenz zwischen der Cangrelor- (gelb) und der oralen Kontrollgruppe (grün) am ersten Tag erkennen.	44
Abbildung 7: Boxplotdarstellung der Adenosindiphosphat (ADP) induzierten Area under the Curve (AUC) Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA) der vier untersuchten ADP-Antagonisten: Cangrelor, Clopidogrel Prasugrel und Ticagrelor im Vergleich Studiengruppe (gelb) und Kontrollgruppe (grün).....	44
Abbildung 8: Boxplotdarstellung der Acetylsalicylsäure (ASS) Wirkung anhand der durch Arachidonsäure (A) und Kollagen (B) induzierten Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA). Die Studiengruppe (gelb) und Kontrollgruppe (grün) im zeitlichen Verlauf über die 4 Untersuchungstage.	46
Abbildung 9: Boxplotdarstellung der Acetylsalicylsäure (ASS) Wirkung anhand der durch Kollagen induzierten Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA) der Studiengruppe. (A) Vergleich der Thrombozytenfunktion nach ASS-loading am Aufnahmetag mit 150mg (orange) und 250mg (hellgrau) über die 4 Untersuchungstage bei kontinuierlicher ASS gabe von 100mg/Tag. (B) Vergleich der Thrombozytenfunktion zwischen intravenöser (helllila) und per Sonde/orale (rot) Gabe von ASS über die 4 Untersuchungstage.	46

Abbildung 10: Boxplotdarstellung des Hämoglobins [g/dL] und Hämatokrits [%] im Verlauf über die Untersuchungstage zwischen Studiengruppe (gelb) und Kontrollgruppe (grün) 48

Abbildung 11: Boxplotdarstellung des Hämoglobins [g/dL] und Hämatokrits [%] im Verlauf über die Untersuchungstage innerhalb der Cangrelorgruppe anhand ob bei ihnen eine höhere Einleitungs-dosis von 4mcg/kgKG/min für die ersten 2 Stunden gewählt wurde (rosa) oder ob sie gleich die 0,75mcg/kgKG/min (rosa) erhalten haben. 48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gerinnungsfaktoren nach [66]; Ca ²⁺ (Calcium);	27
Tabelle 2: Basischarakteristika der Studien- und Kontrollgruppe; arteriell (art.), coronary artery bypass graft (CABG), centrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK), Anzahl (n), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), ST-myocardial infarction (STEMI);	40
Tabelle 3: Laborwerte im Verlauf; aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), C-reaktives Protein (CRP), Deziliter (dL), Gramm (g), Giga pro Liter (G/L), International Normalized Ratio (INR), Liter (L), Milligramm (mg), Mikrogramm (µg), Anzahl (n), Sekunde (s);.....	42
Tabelle 4: Blutungen nach Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI); Anzahl (n);.....	47

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt

1.1.1 Definition

Die koronare Herzkrankheit (KHK) gehört zu den kardiovaskulären Erkrankungen, zu denen auch die arterielle Hypertonie und die zerebrale (cAVK) und periphere (pAVK) Verschlusskrankheit zählen. Die durch unseren veränderten Lebensstil mit übermäßigem Nahrungskonsum, wenig Bewegung, Rauchen, Alkohol und Diabetes herbeigeführte Erkrankung ist in den häufigsten Fällen eine Manifestation der Atherosklerose in unserem Gefäßsystem. Diese durch Lipideinlagerungen verursachte Versteifung der Gefäße führt über mehrere Schritte zu einer Verengung der Arterien und nimmt ihnen die Möglichkeit, sich an die hämodynamischen Gegebenheiten anzupassen. Der Sauerstoffverbrauch kann durch die Abnahme der Perfusion ab einem gewissen Zeitpunkt nicht mehr abgedeckt werden und äußert sich klinisch häufig durch ischämischen Brustschmerz und eine verringerte Belastungsgrenze. Klinisch wird zwischen einer asymptomatischen und einer symptomatischen KHK unterschieden. Die asymptomatische (latente) KHK finden wir bei hämodynamisch irrelevanten Stenosen oder bei durch Polyneuropathie vorgeschädigten PatientInnen, welche den ischämischen Schmerz nicht verspüren. Die klinische Manifestation von Schmerzen, die unter Belastung eintreten, nach Belastungsende aufhören und ohne Troponinanstieg einhergehen, bezeichnet man als stabile Angina pectoris. Beim erstmaligen Auftreten spricht man bis zum Beweis des Gegenteils von einer instabilen Angina pectoris. Bei positivem Troponin geht man von einem stattgefundenen Myokardinfarkt aus. Dieser wird anhand eines Elektrokardiogramms (EKG) in einen **ST-segment elevation myocardial infarction** (STEMI) und einen **non-ST-segment elevation myocardial infarction** (NSTEMI) eingeteilt. Zu der STEMI-Kategorie zählen zusätzlich zum neu aufgetretenen Linksschenkelblock (LSB) auch die Erfüllung der Sgarbossa Kriterien bei bereits bekanntem LSB.

[1–4]

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der KHK liegt bei unter 45-Jährigen bei unter einem Prozent. Danach steigt diese auf bis zu 16% bei Frauen und 24,1% bei Männern über 75 an. Auffällig ist hierbei ein starkes Gefälle zwischen den sozioökonomischen Schichten, das vor allem bei Frauen von 7,3% zu 1,2% bei unteren zur höheren Bildungsschicht besteht. [5]

2016 sind in Österreich 14.064 PatientInnen (50,2% Männer, 49,8% Frauen) aufgrund einer ischämischen Herzkrankheit (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD]-10, I20-I25) verstorben, die insgesamt 17,4% aller Todesfälle ausmachen. In 33% der Fälle lag ein akuter Myokardinfarkt (ICD-10, I21-I22) zugrunde, das Verhältnis Männer zu Frauen lag hier bei 58,1% zu 41,9%.

Es gab im Jahr 2016 2.705.460 Krankenhausaufenthalte in Akutspitälern, von denen 10,8% eine kreislaufbezogene (ICD-10, I00-I99) Hauptdiagnose bei der Entlassung hatten. Hiervon waren 65.380 bzw. 22,3% (davon 66,4% Männer, 33,6% Frauen) aufgrund einer ischämischen Herzkrankheit in Behandlung.

Der akute Myokardinfarkt war mit 17.772 Hauptdiagnosen und einem ähnlichen Verhältnis von 65,6% Männern zu 34,4% Frauen vertreten. [6]

1.1.3 Genderaspekte

Es ist bekannt, dass Frauen zwar gleich oft an Herzbeschwerden versterben wie Männer, diese allerdings viel seltener bei ihnen diagnostiziert werden. Einer der Gründe ist, dass Frauen nicht immer typische Thoraxschmerzen aufweisen und einen deutlich größeren Anteil an atypischen Beschwerden haben. [7]

Diese werden oft falsch gedeutet beziehungsweise als nicht ernst genug eingestuft. Dies hat zur Konsequenz, dass Frauen mit geringerer Wahrscheinlichkeit nach Leitlinien behandelt werden, was bei selbigen zu einer erhöhten innerklinischen Mortalität führt. [8] In Österreich ist der Anteil der aufgenommenen im Vergleich zu den verstorbenen Frauen mit der Diagnose Akuter Myokardinfarkt (ICD-10 I21-22) mit 8,4% doppelt so hoch wie die 4,6% bei den Männern. [6] Trotz eines größeren Anteils an prognostisch günstigeren NSTEMI Fällen im Vergleich zu Männern (82% zu 77%) ist die Anzahl an innerklinischen Komplikationen bei Frauen höher als bei Männern. Die

Studienautoren weisen dabei auf zusätzliche Unterschiede in der Therapie hin, unter anderem, dass bei Frauen seltener thrombozytenhemmende Therapien bei Aufnahme verabreicht werden. [9]

1.2 Versorgung des Herzstillstandes

1.2.1 Epidemiologie des Herzstillstandes

In einer Auswertung des Grazers Reanimationsregisters wurden die Daten aus dem Zeitraum Jänner 2015 bis Dezember 2016 untersucht. Es wurden nur Out of hospital cardiac arrests eingeschlossen. Im Schnitt waren die reanimierten PatientInnen 67,6 Jahre alt, zu 68,2% männlich und die Reanimation zu 71,7% kardial bedingt. Die Inzidenz für die Reanimationen im Raum Graz und Graz-Umgebung lag bei 121/100000/Jahr. Der überwiegende Anteil der Reanimationen, nämlich 63,1%, fanden in Wohnungen statt, in 47,6% aller Fälle wurde dieser von einer dritten Person beobachtet und lediglich in 31% der Fälle haben Laien Wiederbelebungsmaßnahmen gestartet. In 40,6% endete die Reanimation mit dem Wiedererlangen des Kreislaufs, bis zur Entlassung schafften es nur 12,3%, und in einem guten neurologischen Zustand verließen das Krankenhaus immerhin 7,6%. [10] Im Rahmen von EuReCa One, einem Pilotprojekt zur Schaffung eines zentralen europäischen Reanimationsregister, wurden die Daten aus ganz Österreich zusammengefasst. Dabei stellte man fest, dass knapp über 20% aller begonnenen präklinischen Reanimationen in Österreich mit einem Return of spontaneous circulation (ROSC) enden, ca. 18% erreichten in dem Zustand auch das Krankenhaus, zusätzlich dazu 2% unter laufender Reanimation. Davon verließ nur die Hälfte der PatientInnen das Krankenhaus, also ca. 10% aller reanimierten Personen. Wir sind knapp unter dem europäischen Durchschnitt von 25,2% ROSC PatientInnen und 10,3% Überlebenden bis zur Entlassung. Der Vergleich zum Rest von Österreich zeigte, dass in Graz die Versorgung der Herzstillstände im Schnitt besser ist. Wobei nur 18% der Gesamtbevölkerung Österreichs von der Auswertung abgedeckt waren. Im Vergleich zum Rest der europäischen Länder lag Österreich nur im Mittelfeld. [11]

1.2.2 Grundlagen

Der Herzkreislaufstillstand ist der Endpunkt jedes Sterbeprozesses, ausgelöst durch den Stillstand des Bluttransportes und den damit verbundenen Stopp des Sauerstoff- und Nährstofftransportes sowie Abtransport von Abfallprodukten. Spätestens zu diesem Zeitpunkt kommt es dann zur Verschiebung der Energiegewinnung von aerob zu anaerob. Diese ist durch einen sehr ineffizienten Wirkungsgrad gekennzeichnet und nach Erliegen des Transportes durch die

zellulären Energiereserven beschränkt. Abhängig vom Energiebedarf der Zelle ergibt sich eine unterschiedliche Ischämietoleranz der einzelnen Organe, bei deren Überschreitung es zur Initiierung der Nekrose kommt. Sowohl das Herz als auch das Gehirn haben aufgrund des hohen Sauerstoffbedarfs eine niedrige Toleranz. Dies zeigt sich durch die abnehmende Wahrscheinlichkeit eines ROSC abhängig von der Länge der Zeit, die bis zum Durchführen von kreislaufwiederherstellenden Maßnahmen vergangen ist. [12] Herzdruckmassage, die Defibrillation und die Beatmung werden mit absteigender Wichtigkeit als die drei Säulen der Reanimation angesehen. Diese im Basic Life Support (BLS) enthaltenen Maßnahmen dienen dem Erhalt und Wiederherstellung des Kreislaufs, während beim Advanced Life Support (ALS) zusätzlich die Behebung der auslösenden Faktoren das Ziel ist.

BLS: Die heutigen Grundsäulen der Reanimation sind teils schon Jahrhunderte alt, der Einsatz der Kombination aus allen dreien, wie wir sie heute kennen, wurde 1960 definiert. [13,14] Der Algorithmus ist relativ einfach: Ein der Bewusstseinskontrolle folgender Notruf bringt die Rettungskette in Gang, welche externe und professionelle Hilfe hinzuzieht. Bis zu deren Eintreffen soll der Kreislauf mittels Herzdruckmassage aufrechterhalten werden und im 30:2 Rhythmus beatmet werden. Falls man freie Ressourcen hat, wird die Beschaffung eines Defibrillators empfohlen. Nach dessen Anbringen sollte man den Anweisungen des automatisierten externen Defibrillators (AED) folgen. Der einfache Aufbau soll gewährleisten, dass auch Personen ohne medizinische Vorkenntnisse BLS durchführen können beziehungsweise diese dazu motivieren. [15]

ALS: Auf dem BLS aufbauend und diesen nicht vernachlässigend, besteht die Aufgabe des ALS darin, die kausale Therapie der reversiblen Ursachen für den Herzkreislaufstillstand durchzuführen. Das European Resuscitation Council (ERC) verwendet dafür das Acronym HITS und die 4-H-Regel. **H**erzbeuteltamponade, **I**ntoxikation, **T**hromboembolie und **S**pannungspneumothorax sowie **H**ypoxie, **H**ypothermie, **H**ypovolämie und **H**yper/Hypokaliämie/metabolisch. [16] Zusätzliche zu den aus dem BLS bekannten Maßnahmen wird der Reanimationsalgorithmus

um die Schaffung eines venösen Zuganges, Medikamentenapplikation sowie manuelle Defibrillation erweitert.

1.2.3 Präklinisch

Da es beim Herzkreislaufstillstand um Zeit geht, ist die Einbindung der Bevölkerung in die Erste-Hilfe-Maßnahmen von großer Bedeutung, da diese maßgeblich zum besseren Outcome der PatientInnen beitragen. [17,18] Im Rahmen der Ausbildung zur KFZ-Lenkberechtigung muss in Österreich ein Erste-Hilfe-Kurs besucht werden. 96% aller FahrerInnen haben einen Erste-Hilfe-Kurs besucht, aber nur 15% sind in der Lage, Wiederbelebungsmaßnahmen einzusetzen [19]. Das ERC empfiehlt deshalb im Falle von Laienreanimationen, aufgrund der enormen Wichtigkeit für das Überleben der PatientInnen, die telefonische Anleitung der Erstversorger und den Verzicht auf Mund-zu-Mund-Beatmungen bei nicht geschulten Personen – nicht zuletzt, weil die Bereitschaft zu reanimieren sinkt, wenn Laien PatientInnen selbst beatmen müssen. [15,17,18,20] Weitere Limitationen in der Versorgung sind die kleinen Teams, die oft nur aus vier Personen inklusive Notarzt bestehen. Im Rahmen einer Triage müssen aufwändige Tätigkeiten zugunsten Intubation, Beatmung und Medikamentenapplikation aufgeschoben werden oder kommen aufgrund fehlender Ausrüstung und personeller Ressourcen gar nicht erst zur Anwendung. Betroffen sind dabei die Blutgasanalyse (BGA), die Notfallsonographie und die arterielle (art.) Leitung.

1.2.4 Innerklinisch

Die Klinik hat mehr Ressourcen, um Notfälle zu bewältigen. Die Überlebensrate ist allerdings in beiden Gruppen gleich groß. [21] Man kann das teils darauf zurückführen, dass im innerklinischen Setting die Morbidität der PatientInnen höher ist und der Anteil an prognostisch ungünstigen, nicht schockbaren Rhythmen bis zu 80% ausmacht. [22–24] Eine Möglichkeit der Reduktion der intrahospitalen Mortalität ist die Früherkennung von koronaren Verschlechterungen bei PatientInnen und deren Behandlung, bevor es zum Herzstillstand kommt. Die Integration von speziell geschultem Personal im Rahmen von Rapid Response Systemen in ein Frühwarnsystem, welches bei Verschlechterung von Vitalwerten ausgelöst wird, trägt zur Mortalitätsreduktion

maßgeblich bei. Die Mortalitätsrate bei Herzstillstand konnte allerdings trotz regelmäßigen Trainings nicht vermindert werden. [25,26]

1.2.5 Return of spontaneous circulation (ROSC)

Der positive Abschluss der Kardiopulmonalen Reanimation (CPR) mit der Rückkehr des Kreislaufs läutet die Postreanimationsphase ein. Diese besteht aus mehreren Schienen, welche bei PatientInnen in diesem Moment alle parallel ablaufen sollten. Ein systematisches Management ist besonders wichtig, da es über den Erfolg des weiteren Verlaufs mitentscheidet. Hier spielt die endotracheale Intubation zum Schutz der Atemwege eine große Rolle. Falls supraglottische Atemwegshilfen benutzt worden sind, sollten diese auch durch einen endotrachealen Atemweg ersetzt werden. Die druckkontrollierte Beatmung mit maximal 30mmH₂O Beatmungsdruck, einem Atemzugsvolumen von 6-8ml pro Kilogramm Körpergewicht (kgKG) und einer reduzierteren Atemfrequenz sollte mit dem Ziel durchgeführt werden, eine milde Hyperkapnie zu erreichen. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration sollte anhand des Wertes für die partielle Sauerstoffsättigung (SpO₂) bestimmt werden, um eine periphere arterielle Sauerstoffsättigung von 94-98% zu erreichen. Mit dieser Beatmungsform möchte man die Lunge schonen und einer Lungenverletzung sowie einem entstehenden Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) entgegenwirken. [27,28] Um das neurologische Outcome zu verbessern, sollte ein Mean Arterial Pressure (MAP) von >65mmHg angepeilt werden, da die vorübergehende Hyperkapnie den Verlust der Autoregulation der zerebralen Gefäße verursacht und bei gleichbleibendem intrakraniellen Druck die Hirndurchblutung nur vom MAP abhängig ist. [27] Um dies zu erreichen, empfiehlt die American Heart Association (AHA) die großzügige Infusion von Kristalloiden, die Verwendung von Vasopressoren und ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter. [28] Diagnostisch stehen das EKG, die Echokardiographie und die BGA zur Verfügung. Bei einem STEMI oder Infarkt-typischen LSB sollte eine sofortige perkutane koronare Intervention (PCI) durchgeführt werden, bei einem auffälligen EKG, hämodynamischer Instabilität oder KHK Risikofaktoren sollte ein Herzecho veranlasst und eine PCI innerhalb von 2h nach Aufnahme angestrebt werden. [27,29] 59-71% der PatientInnen ohne sichtbare kardiologische Ätiologie haben

eine signifikante koronare Herzerkrankung, die in der Koronarangiographie nachgewiesen werden kann. [30]

Liegt der Verdacht einer kardiologischen Ursache für den Herzstillstand nahe, sollte eine kausale medikamentöse Therapie eines zugrundeliegenden akuten koronaren Syndroms begonnen werden. Die ERC Leitlinien sehen dabei den Beginn einer Therapie mit ASS 150-300mg i.v. vor. Die thrombozytenhemmende Wirkung ist dabei für die Senkung der Mortalität verantwortlich, die frühe Administration hat gegenüber der Späteren den Vorteil, dass sie die Frühmortalität halbiert und einen geringeren Anteil an nachfolgenden invasiven Maßnahmen nach sich zieht. [31–33]

Aufgrund geringerer unerwünschter Komplikationen bei Einnahme einer dualen Plättchenhemmung mit oralen ADP-P2Y₁₂-Antagonisten werden diese zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms (ACS) zusätzlich zum ASS empfohlen. Dabei sind Prasugrel und Ticagrelor bei erhöhtem Blutungsrisiko Clopidogrel bei der Senkung der thrombotischen Ereignisse überlegen. Um eine schnelle Thrombozytenhemmung zu erreichen, sollte eine Loadingdosis von 300-600 mg Clopidogrel beziehungsweise von 180mg Ticagrelor oder 60 mg Prasugrel verabreicht werden. [31,34] Während die nur in Tablettenform erhältlichen Medikamente bei wachen PatientInnen kein Problem darstellen, kommen sie nach Reanimationen nur selten zu Verwendung. Die zeitliche Verzögerung, die durch das Mörsern der Tabletten und die Legung einer Nasogastralsonde entsteht, wird vor allem in der Präklinik nicht in Kauf genommen. Eine mögliche Alternative könnte zu diesem Zeitpunkt Cangrelor darstellen – ein intravenöser ADP-P2Y₁₂-Antagonist, welcher 2015 auf den Markt gekommen ist. Klinische Studien zu dieser Anwendung sind allerdings ausständig. Zusätzlich zur Thrombozytenhemmung wird eine gerinnungshemmende Therapie vom ERC und der European Society of Cardiology (ESC) empfohlen. Deren Anwendung wird mit der Halbierung der myokardialen Reinfarzierung beziehungsweise der Todesfälle argumentiert. [31,34,35] Bei geplanter PCI wird unfractioniertes Heparin oder Enoxaparin als First Line-Therapie empfohlen. Der Unterschied lag in einer präklinischen Studie nur in den sekundären Endpunkten zugunsten von Enoxaparin. [31,36] Bivalirudin ist eine blutungsärmere Alternative, die mit einer höheren Anzahl an Stentthrombosen bei gleich bleibender Mortalität einhergeht. [31,37] Fondaparinux hat zwar ein höheres Sicherheits-Wirkungsprofil

unter den Gerinnungshemmern, wird jedoch aufgrund der Notwendigkeit unfraktioniertes Heparin (UFH) bei folgenden PCI Eingriffen zu verabreichen, um Stenthrombosen zu vermeiden, weder von ERC noch ESC empfohlen. [31,34,38]

1.2.6 Versorgung im Herzkatheter

Die Versorgung reanimierter PatientInnen im Herzkatheter weist teils hohe Unterschiede zwischen Kliniken und zwischen interventionellen Kardiologen auf. Zurückführen lässt sich das auf ein Fehlen von entsprechenden Guidelines. Der blinde Fleck entstand infolge der Definierung des Herzstillstandes als ein Ausschlusskriterium in vielen herzinfarktassoziierten Studien. Eine Zunahme der Studien mit Interventionen bei wiederbelebten PatientInnen lässt sich erst seit 2007 beobachten. Infolgedessen behandelt die ESC dieses Thema nur in Subkapiteln der Leitlinien zur Revaskularisation und zum STEMI-Herzinfarkt. Aus dem Jahr 2014 gibt es zusätzlich eine Consensuspublikation von der European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) und Stent for Life (SFL), die sich ausdrücklich mit PCI bei Out-of-Hospital-Cardiac-Arrest (OHCA)-PatientInnen beschäftigt. [38–40] Aufgrund der fehlenden Datenlage aus dem oben genannten Grund, stützen sich die Behandlungsempfehlungen zum Großteil auf Extrapolationen von bereits bekannten Herzinfarktstudien. Die Consensuspublikation ist die einzige, welche Entscheidungshilfen bereitstellt. Als möglicher entscheidungsrelevanter Parameter für das Durchführen einer Intervention (in Form von Stenting oder Dilatation) werden die Art der Läsion, der hämodynamische Status und der neurologische Zustand des Patienten/der Patientin definiert. Bei Auffindung einer hochgradigen Stenose (mehr als 70% Verengung oder einen koronaren Blutfluss von Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] 0-1), die als kausaler Auslöser infrage kommt, sollte diese auf die gleiche Weise behandelt werden. Bei einer vorhandenen KHK ohne kausale hochgradige Stenose, bei der ein vorübergehender Thrombus oder Blutdruckabfall für die Minderversorgung verantwortlich sein könnte, ist der neurologische Status und die Hämodynamik ausschlaggebend. Die PatientInnen, die nach Reanimation ihr Bewusstsein wiedererlangen, sollten einer sofortigen Intervention unterzogen werden. Hingegen brauchen bewusstlose PatientInnen ohne hämodynamische Probleme keine sofortige Behandlung, diese kann auch zu einem späteren Zeitpunkt stattfinden. Ein Binden von kritischen Ressourcen über längere Zeit

kann dadurch verhindert werden. Bei instabilen Kreislaufverhältnissen sollte auf die PCI trotz Bewusstlosigkeit nicht verzichtet werden. Sollten keine Stenosen (<50%) gefunden werden, kann beim Fehlen anderer Ursachen ein Spasmus der koronaren Herzkranzgefäße angenommen werden. [39] Die Wahl der Stents bleibt unter Abschätzung des Risikos dem interventionellen Kardiologen überlassen, von der ESC und EAPCI werden Drug Eluting Stents empfohlen. [39,40]

Um Stentthrombosen zu verhindern, sollten die PatientInnen danach 6-12 Monate lang eine Duale Plättchenhemmung mittels Aspirin und einem ADP-Antagonisten erhalten. Während Aspirin danach ein Leben lang genommen werden sollte, besteht unter Abwägung des Thromboserisikos/Blutungsrisikos die Möglichkeit einer Verkürzung/Verlängerung der P2Y₁₂-Hemmer Therapie, allerdings sollte die Dauer von einem Monat bei Möglichkeiten nicht unterschritten werden. [40,41]

1.2.7 Versorgung auf der Intensivstation

Nach einem initial versorgten Herzkreislaufstillstand sollte die weitere Behandlung auf der Intensivstation stattfinden. Die durch den Herzkreislaufstillstand (HKS) ausgelöste globale Ischämie führt nach Einsetzung des Kreislaufs und der Reperfusion der Organe zur Dysfunktion von diesen. Dabei steht die kardiozirkulatorische Instabilität im Mittelpunkt und kann in weiterer Folge bis zum Multiorganversagen führen. Zusammengefasst wird dies unter dem postcardiac arrest syndrom. [42] In einer retrospektiven Studie fand man heraus, dass 68% aller OHCA-PatientInnen eine mit dem Herzkreislaufstillstand assoziierte Schocksymptomatik erleiden, deren Auftreten mit einer hohen Laktat- und Kreatininkonzentration bei Aufnahme assoziiert ist. 73% der Schock-PatientInnen verstarben, 46% schockassoziiert und 54% aufgrund einer Hirnschädigung. In der Gruppe, die kein Schockgeschehen hatte, starben 53% aufgrund von Hirnschäden. Vom Verlauf her kann man darauf schließen, dass die meisten Todesfälle innerhalb der ersten 72h schockassoziiert sind und danach die neurologischen Komplikationen überwiegen. [43] Das ERC empfiehlt deshalb eine frühe Echokardiographie zur Feststellung einer myokardialen Dysfunktion, sowie eine kontinuierliche hämodynamische Überwachung mittels arterieller Blutdruckmessung, um die prognostisch schlechteren Hypotonien frühzeitig erkennen und behandeln zu können. [29]

Die Behandlung dieser sollte mittels inotroper und vasokonstriktorischer Substanzen gemanagt werden. Zur hämodynamischen Stabilisierung wird vom ERC Dobutamin und Noradrenalin empfohlen, die einerseits inotrop, andererseits der Vasodilatation aufgrund der systemischen Entzündungsreaktion und dem niedrigen Herzzeitvolumen entgegenwirken sollen. [29] Im klinischen Alltag wird zusätzlich Levosimendan verwendet, welches neben der inotropen Wirkung auch eine Vasodilatation durch Relaxation der glatten Gefäßzellen verursacht. In Tierversuchen konnte zusätzlich eine Abnahme der Infarktareale nach Applikation von Levosimendan nachgewiesen werden. [44,45] Im Vergleich Levosimendan zu Dobutamin bei Herzversagen gab es widersprüchliche Ergebnisse, ein Vorteil durch Levosimendan konnte teils nur in Untergruppen festgestellt werden. [46–48] Zur Beurteilung der neurologischen Prognose sollten die klinische Untersuchung, somatosensorische evozierte Potentiale, Elektroenzephalographie, Biomarker (NSE [Neuron Specific Enolase], S100 Calcium-Binding Protein B [S100B]) sowie Bildgebung (cCT [craniale Computertomographie], cMRT [craniale Magnetresonanztomographie]) herangezogen werden. [29] Dabei sollte drauf geachtet werden, dass bei einer schlechten Prognose die lebenserhaltenden Maßnahmen aufgrund einer angenommenen infausten Prognose nicht zu früh abgebrochen werden. Während 100% bei Abbruch der Maßnahmen versterben, können 26% bei Erhalt dieser überleben, und davon 64% mit einem günstigen Ergebnis. [49]

An der kardiologischen Intensivstation Critical Care Unit (CCU) der Universitätsklinik Graz ist die Behandlung der PatientInnen mithilfe einer Standard Operating Procedure (SOP) standardisiert.

1.2.8 Medikamentenwirkung

Die meisten reanimierten PatientInnen, die auf eine Intensivstation kommen, werden in den ersten 48 Stunden sediert und beatmet. Medikamente, die normalerweise in Tablettenform oral verabreicht werden, müssen anders zugeführt werden. Die Administration über eine Nasogastralsonde oder über eine intravenöse Leitung werden bevorzugt angewendet. Bei Medikamenten ohne i.v. Analoga oder bei retardierten Medikamenten führt keine Möglichkeit an der Sonde vorbei. Die Notwendigkeit, die Medikamente in einem Mörser vorzubereiten, ist einer der Hauptgründe für die falsche Dosierung von diesen, da Rückstände im

Mörser zurückbleiben. [50] Durch das Fehlen von Leitlinien gibt es teils erhebliche Differenzen bei Abläufen der Medikamentengabe, von fehlender Überprüfung der Sondenlage bis hin zum fehlenden Durchspülen der Sonde bei mehrmaliger Administration von Medikamenten. [51] Zusätzlich dazu besteht die Möglichkeit der verminderten gastrointestinalen Aufnahme bei sedierten und relaxierten PatientInnen, aufgrund fehlender Darmmotorik – bei abdominalen Eingriffen wurde eine verminderte Bioverfügbarkeit nach postoperativer Medikamentenapplikation über eine Nasogastralsonde festgestellt. [52]

1.2.9 Targeted Temperature Management

Nach Publikationen von Studien um die Jahrtausendwende, welche ein besseres neurologisches Outcome zugunsten gekühlter PatientInnen nach HKS zeigten, wurde diese Maßnahme in die Post-Reanimationsleitlinien mit einbezogen. [53,54] Die Überlegung war, durch die induzierte Hypothermie den Metabolismus und damit den Sauerstoffbedarf der Zellen zu reduzieren um eine bessere Ischämietoleranz des Gehirns zu erreichen. Bei der Senkung um 1°C kann eine Verminderung von 6-8% des Sauerstoffbedarfs erreicht werden. [55] Zusätzlich wird eine Blockade intrazellulärer Schäden infolge einer erhöhten Exposition gegenüber Calcium [56] und Glutamat [57] beobachtet, sowie eine Reduktion der entzündlichen Reaktion des Postreanimationssyndroms auf das Gehirn. [29,58,59] Das Ziel ist, bewusste PatientInnen über einen Zeitraum von 24h auf eine Zieltemperatur von 32-34°C zu kühlen. In diesem Zielbereich spricht man auch von der therapeutischen Hypothermie. Die Kühlung sollte so früh wie möglich, am besten in der Präklinik, mit großzügigen, auf 4°C gekühlten Infusionen begonnen und mittels Kühlsystemen im Krankenhaus weitergeführt werden, wobei Temperaturschwankungen unbedingt zu vermeiden sind. Der Gegenregulation des Körpers muss mit einer Sedierung und Relaxierung entgegengetreten werden. Bei der Erwärmung sollte man sich Zeit lassen, das heißt die Temperatur lediglich um 0,25-0,5°C/h steigern, um eine Gegenregulation zu verhindern. [60] In den letzten paar Jahren kam es im Bereich der Kühlung zu einigen Entwicklungen: In einer randomisierten Studie aus Schweden verglich man die Unterschiede zwischen den Zieltemperaturen von 33 und 36°C, in Japan ging man noch akkurater vor und untersuchte zusätzlich, ob ein 1°C einen Unterschied ausmachen könnte und schloss die Zieltemperaturen 34 und 35°C mit ein. Beide

Studien kamen zum Schluss, dass keine der Zieltemperaturen den PatientInnen einen signifikanten Vorteil verschafft hatten. [61,62] In den ERC Leitlinien von 2015 gegenüber denen von 2010 ist die Hypothermie nicht mehr mit einem Zielbereich von 32-34°C, sondern mit 33-36°C angegeben. Zur Diskussion steht, ob die Vorteile durch die Kühlung selbst entstanden sind oder durch die Verhinderung von Fieberschüben durch eine genaue Temperatureinstellung, da Fieberschübe selbst mit einer höheren Mortalität assoziiert sind. [29,60,63]

1.3 Grundlagen der Blutgerinnung

Die Hämostase bedeutet im Griechischen „Blutstillstand“ und ist die Fähigkeit, Blutungen zu stillen. Sie wird in die primäre und die sekundäre Hämostase unterteilt. [64]

1.3.1 Primäre Hämostase

Auch als zelluläre Hämostase bekannt, besteht diese aus drei Faktoren, welche in den ersten Minuten über den Gerinnungserfolg mitentscheiden: die Vasokonstriktion, die Thrombozyten und das Fibrinogen. Die Vasokonstriktion ist die erste Antwort auf die Verletzung des Endothels und wird durch dessen parakrin sezernierte Botenstoffe ausgelöst. [65]

1.3.2 Thrombozyten

Bei Thrombozyten handelt es sich um zellkernlose, linsenförmige Plättchen, die durch Abschnürungen von Megakaryozyten entstehen. Ihre Größe beträgt 1-4µm bei einer Dicke von 0,5µm. Sie besitzen Speichergranula, Mitochondrien, Mikrotubuli, und Myofilamente. Letztere bilden das Zytoskelett, welches nach Aktivierung der Thrombozyten zur Kontraktion und Ausbildung von Pseudopodien führt. Nach einer kurzen Lebensdauer von 10 Tagen werden diese in der Milz abgebaut. Die normale Thrombozytenanzahl beläuft sich auf 170.000-400.000/µl. Die konstante Thrombozytenzahl im Blut wird durch die kontinuierliche Sezernierung von Thrombopoietin in der Leber und im proximalen Nierentubulus gewährleistet. Über einen Rückkopplungsmechanismus beeinflusst die Thrombozytenzahl das Thrombopoietin, welches wiederum mitogen auf die Megakaryozyten wirkt. [66,67]

1.3.3 Thrombozytenaktivierung

Die Verletzung der Gefäßintima führt zur Freilegung der subendothelialen Basalmembran. Die freien Kollagenfasern führen zur Anlagerung und Aktivierung des von-Willebrand-Faktors (vWF), an dem die Thrombozyten mittels Glykoprotein (Gp) Ib/IX/V gebunden werden. Diese Bindung toleriert die höchsten Scherkräfte und wird von Gp Ia/IIa und Gp VI unterstützt, welche zusätzlich an das Kollagen binden und die bestehende Bindung verstärken. [64,68–70]

Das Andocken des vWF an Gp Ib/IX/V aktiviert, unabhängig von anderen Signalketten, das Gp IIa/IIIb, welche mittels Fibrinogen sich mit anderen

Thrombozyten verbindet. [71] Durch Erhöhung des intrazellulären Calciums (Ca^{2+}) nach Bildung des einschichtigen Thrombozytenteppichs werden die Thrombozyten aktiviert und verändern ihre Form durch eine Kontraktion der Aktin- und Myosinanteile des Zytoskeletts zu einer Kugel mit wegstehenden Pseudopodien, welche ihre Haftung verbessern, während sie Serotonin (5-HT), ADP, Thromboxan (TXA_2) und den plättchenaktivierenden Faktor (PAF) als Mediatoren sezernieren. [64,72]

Es kommt zu einer durch 5-HT und TXA_2 induzierten Verstärkung der initial schon vorhandenen Vasokonstriktion. Eine wichtige Rolle bei der Bildung von TXA_2 spielt hier die Cyclooxygenase (COX)-1.

Gleichzeitig werden zusätzliche Thrombozyten durch die vorher genannten vier Mediatoren aktiviert und zum Verschluss des Defektes rekrutiert. Es entsteht eine positive Rückkopplungsschleife, die schlussendlich zur irreversiblen Aggregation unter Auflösung der Thrombozytenmembran und zu deren Verschmelzung führt. Um eine überschießende Aggregation zu verhindern, werden vom gesunden Endothel Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin I_2 und PGI_2 produziert, welche hemmend auf die Thrombozyten wirken, zusätzlich erweitern 5-HT und NO die Gefäße. Das von den Thrombozyten freigesetzte 5-HT hat eine Sonderstellung, da es abhängig vom Gefäßzustand - verletzt/unverletzt - vasokontruierend/vasodilatierend wirkt. Um die Thrombozytenaggregation auf den defekten Bereich zu beschränken, wird vom gesunden Endothel NO und PGI_2 produziert, welche hemmend auf diese wirken und außerhalb des verletzten Bereichs zu einer lokalen Vasodilatation führen. [64,65]

1.3.4 Sekundäre Hämostase

Um den weißen Thrombus aus Thrombozyten zu stabilisieren, kommt es zur Ausbildung eines Fibrinnetzes, welches zusätzlich Erythrozyten einfängt und das Erscheinungsbild zu einem roten Thrombus ändert. Dieser steht am Ende der Gerinnungskaskade, welche sich durch die enzymatischen Aktivierungen von unterschiedlichen Gerinnungsfaktoren auszeichnet.

Tabelle 1: Gerinnungsfaktoren nach [66]; Ca^{2+} (Calcium);

Faktor Nr.	Name (Eigename)
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Gewebethromboplastin
IV	Ionisiertes Ca^{2+}

V	Akzeleratorglobulin
VII	Proconvertin
VIII	Antihämophiles Globulin A
IX	Antihämophiles Globulin B (Christmas Faktor)
X	(Stuart-Prower-Faktor)
XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent
XII	(Hageman-Faktor)
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor
-	Präkallikrein (Fletcher-faktor)
-	Hochmolekulare Kininogen (Fitzgerald-Faktor)

Die Gerinnungskaskade kann auf zwei Wegen ausgelöst werden: dem endogenen oder dem exogenen Weg. Beim endogenen Weg handelt es sich um eine Kontaktaktivierung durch körperfremde Oberflächen. Dabei werden an negativ geladenen, fremden Flächen Faktor XII unter Mitwirkung von Kallikrein und hochmolekularen Kininogen aktiviert. Der weitere Aktivierungsweg ist in der nächsten Abbildung ersichtlich. Er endet in dem Faktor X, welcher als zentrales Bindeglied zwischen endogener und exogener Aktivierungskaskade gesehen wird. Beim exogenen Weg kommt es durch Kontakt mit Zellen, welche das Membranprotein Tissue Factor (TF) exprimieren, zur Bildung von Faktor VIIa-TF-Komplexen. Da selbige meist nur außerhalb vom Gefäß vorkommen, benötigt es eine Gefäßverletzung, um den exogenen Weg zu aktivieren. Der Faktor VIIa-TF-Komplex aktiviert IX, X, verursacht durch eine positive Rückkopplung die Bildung weiterer VIIa-TF-Komplexe, und führt auch zu einem ganz geringen Grad zur Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin. Thrombin ist essenziell für die Gerinnungskaskade, da es sowohl über eine positive Rückkopplungsschleife über mehrere Schritte zu einer vermehrten Aktivierung von Thrombin führt, die Thrombozyten aktiviert und damit eine weitere Aggregation fördert, als auch für die Bildung von Fibrinmonomeren aus Fibrinogen, sowie für die Aktivierung von XIII zuständig ist, welcher das quervernetzte Fibrin bildet [66,73]

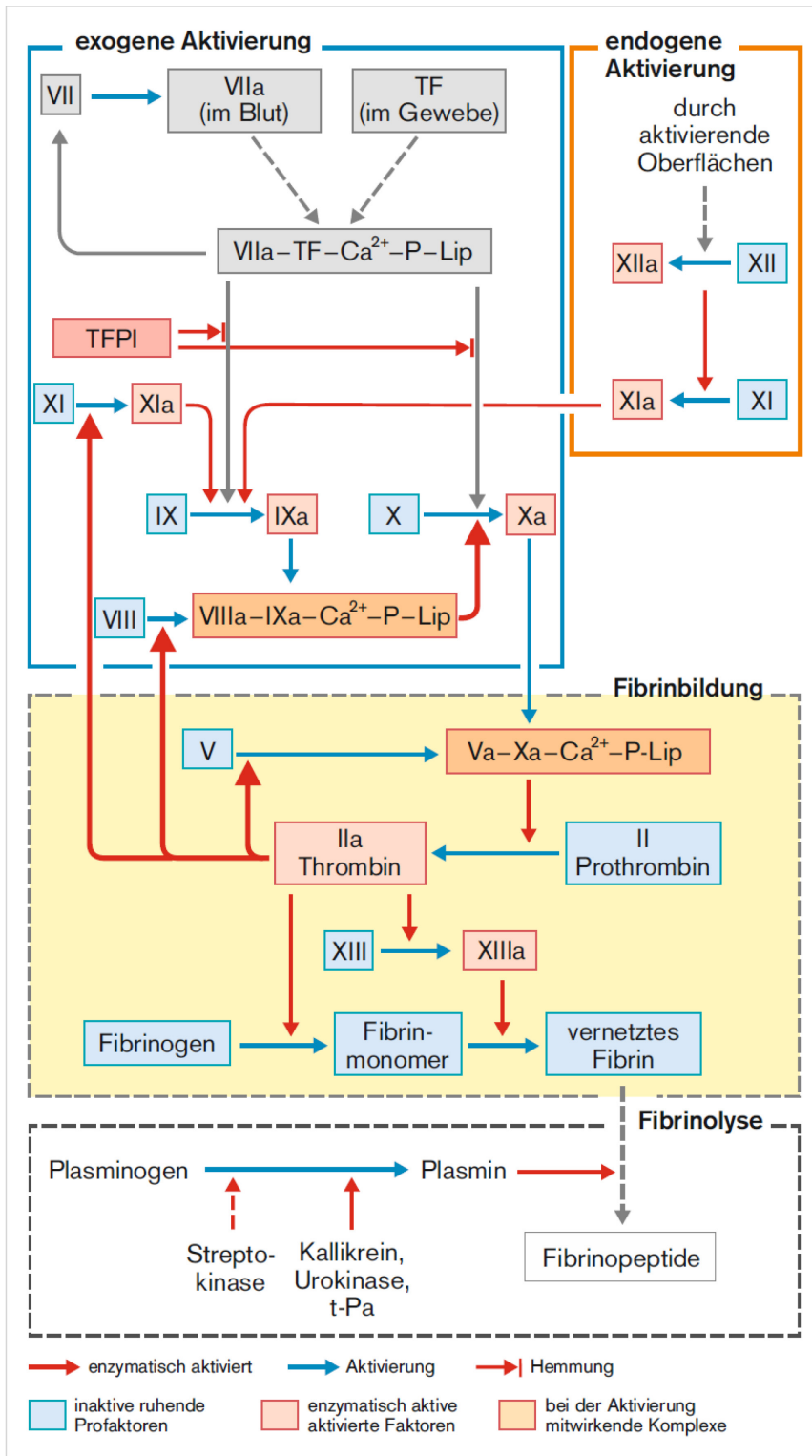


Abbildung 1: Gerinnungskaskade nach [66];

II (Thrombinogen), V (Akzeleratorglobulin), VII (Proconvertin), VIII (Antihämophiles Globulin A), IX (Antihämophiles Globulin B), X (Stuart-Prower-Faktor), XI (Plasma-Thromboplastin-Antecedent), XII (Hageman-Faktor), XIII (Fibrinstabilisierender Faktor), aktivierter Gerinnungsfaktor (a), Calcium (Ca^{2+}), Phospholipide (P-Lip), Tissue Factor (TF), Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), Tissue Plasminogen Activator (t-Pa);

eine Hemmung der COX-1 durch eine Transacetylierung der COX-1 in den Thrombozyten, während diese den Mesenterialkreislauf passieren. Die Elimination erfolgt über die Niere und hat inklusive der Abbauprodukte von ASS eine Halbwertszeit von 2-4h. Die niedrige Dosis von 100mg ermöglicht dabei schon das Erreichen der maximalen Hemmung, ohne die thrombozytenhemmende Prostaglandinsynthese von PGI₂ der Endothelzellen zu beeinflussen. Bei höheren Dosierungen kommt es zur Sättigung der Leberenzyme und damit zur Verlängerung der HWZ, die eine Acetylierung der COX-2 in den Endothelzellen zur Folge hat. Diese können zwar nachsynthetisiert werden, der Abfall der PGI₂ Konzentration hat trotzdem eine Verschlechterung der Aggregationshemmung zur Folge. [75,76]

Orale ADP-Rezeptor-Antagonisten: Das ADP setzt am P2Y₁₂-ADP-Rezeptor der Thrombozyten an und löst eine Reaktionskette aus, an deren Ende die Aktivierung des GP IIb/IIIa steht. Clopidogrel gehört zu der Gruppe der Thienopyridine und ist ein Prodrug. Es liegt also in einer inaktiven Form vor und muss in der Leber nach der Resorption durch die CYP2C19 und CYP3A4 in die aktive Form überführt werden; diese macht nur 15% aller Metaboliten aus. In der aktiven Form bindet er über eine Thiolverbindung irreversibel an den Rezeptor. Die hemmende Wirkung wird stark von Interaktionen mit anderen Medikamenten an den Cytochromenzymen beeinflusst [77]. Des Weiteren ist der genetische Polymorphismus des CYP2C19 einer der Gründe für die intraindividuelle Variabilität. Das hat zu Folge, dass 11% non responder und 26% low responders sind und eine herabgesetzte Wirkung haben. [78,79] Nach Gabe einer Loadingdosis wird die volle Wirkung nach 6 Stunden (h) erreicht, ohne dieser dauert es 3-5 Tage bis zum Erreichen des Wirkungsmaximum. Die Halbwertszeit (HWZ) beträgt 6-8h, die Metaboliten werden über Niere und Leber ausgeschieden. Die Wirkungsdauer ist an die Lebensdauer der Thrombozyten gekoppelt; es dauert 5-7 Tage, bis sich die Aggregation normalisiert. [75,80] Das Thienopyridin Prasugrel ist ebenfalls ein Prodrug und bindet irreversibel an P2Y₁₂ Rezeptoren der Thrombozyten. Prasugrel ist im Vergleich zu Clopidogrel wirksamer; als Grund wird die Aktivierung gesehen, bei der selbiges eine höhere Affinität zu CYP3A4 als zu CYP2C19 hat und durch den genetischen Polymorphismus von CYP2C19 nicht beeinflusst wird. [81,82] Der Wirkungseintritt bei einer Loadingdosis beträgt 30 min

HWZ, Elimination und Wirkungsdauer gleichen der von Clopidogrel. [75,83] Ticagrelor hingegen ist ein reversibler P2Y₁₂ Hemmstoff aus der Gruppe der Cyclopentyltriazolpyrimidinen. Er liegt bereits in seiner aktiven Form vor und bedarf keiner Aktivierung. Die Wirksamkeit ist mit jener von Prasugrel vergleichbar und der von Clopidogrel überlegen. Nach einer Loadingdosis ist die maximale Plasmakonzentration nach 2-4 h erreicht. Die HWZ entspricht 8-12h, der Wirkstoff wird über die Leber über das CYP3A4 abgebaut, der Hauptmetabolit ist auch intrinsisch hemmend aktiv. Die weitere Ausscheidung erfolgt über die Leber. Die kurze HWZ macht eine zweimal tägliche Gabe notwendig. Nach dem Absetzen ist die Wirkung trotzdem bis zu 96h lang nachweisbar. [75,84–86]

Intravenöse ADP-Antagonisten: Cangrelor ist ein Adenosintriphosphat (ATP) Analogon und ein Antagonist am P2Y₁₂-ADP Rezeptor. Die intravenöse Applikation ermöglicht einen schnellen Wirkungsbeginn, da der Wirkstoff schon in aktiver Form vorliegt. Die nötige Hemmung wird innerhalb von zwei Minuten nach Gabe des Bolus und Start der Infusion erreicht. Die Halbwertszeit beträgt 3-6 Minuten, der Wirkstoff wird durch Nukleotidasen inaktiviert, welche eine Infusion mittels Perfusor nötig machen, um diese stabil zu halten. Nach deren Beendigung normalisiert sich die Thrombozytenfunktion innerhalb von 90 min. [87] Die Wirkung ist besser als bei Clopidogrel, leichte und mittelschwere Blutungen treten dafür öfter auf. Zugelassen ist das Medikament für P2Y₁₂-naive PatientInnen, die einer PCI unterzogen werden und eine duale Hemmung für eine Dauer von bis zu 4h benötigen. In klinischen Studien wurde das Medikament als Überbrückungstherapie nach dem Absetzen von oralen ADP-Hemmern zur Durchführung einer Coronary Artery Bypass Graft (CABG) über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen untersucht, dabei waren die minor bleeding events bei kontinuierlicher Aggregationshemmung im Vergleich zum Placebo erhöht. [87–90]

Protease-Aktivierender Rezeptor (PAR)-1 Antagonisten: In dieser Gruppe ist nur der Wirkstoff Vorapaxar vertreten. Dieser verhindert durch die Bindung an den PAR die Auslösung der Aggregation durch Thrombin. In klinischen Phase-III-Studien wurde eine Senkung der Mortalität bei Sekundärprävention nach einem Myokardinfarkt festgestellt, allerdings ist die Gefahr von mittleren und schweren Blutungen erhöht. In der EU wurde der Wirkstoff 2015 zugelassen, jedoch 2017,

auf Wunsch des Herstellers, wieder vom Markt genommen. [91–93] Als weiterer Vertreter dieser Gruppe wurde Atopaxar erwartet, welcher geringere Blutungsraten im Vergleich zu Voraxapar aufwies. Dieser kam aber nicht über die Phase-II-Studien hinaus. [94]

GpIIb/IIIa-Antagonisten: Während die vorher beschriebenen Medikamente die Aktivierung der GpIIb/IIIa Rezeptoren reduzieren, indem sie einen seiner aktivierenden Signalwege hemmen, setzen die GpIIb/IIIa-Antagonisten direkt an diesem an und verhindern eine Andockung des Fibrinogens und damit die effektive Vernetzung der Thrombozyten untereinander. Diese Gruppe besteht aus Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban. [95] Bei Abciximab handelt es sich um ein Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers, welches sich zusätzlich zum GpIIa/IIIb-Rezeptor reversibel an den Vitronectinrezeptor bindet und dadurch den raschen Anstieg des Thrombins verhindert. Eine Auswirkung auf die Gerinnung durch den zweiten Mechanismus wurde nicht beschrieben. [96] Abciximab hat eine langanhaltende Wirkung; trotz der kurzen HWZ von 10-30min normalisiert sich die Thrombozytenfunktion erst nach 48h wieder. An den Thrombozyten kann es bis zu 15 Tage nach Ende der Therapie nachgewiesen werden, die Thrombozytenlebenszeit überschreitende Dauer kann durch den Wechsel von Thrombozyt zu Thrombozyt erklärt werden. Die Infusionsdauer sollte 36h nicht überschreiten. [96,97] Eptifibatid ist ein zyklisches Heptapeptid und zugleich ein reversibler Antagonist am GpIIa/IIIb-Rezeptor mit einer kurzen Eliminations-HWZ von 2,5h und einer Wirkungsdauer von 4h; die Infusionsdauer von 72h sollte nicht überschritten werden. Bei niedriger Ca^{2+} Konzentration kommt es zu einer Verstärkung der Wirkung, weshalb es bei Untersuchungen von in Citratröhrchen abgenommenen Blut, die Wirkung über einen längeren Zeitraum als 4h nachgewiesen werden kann. [97–99] Tirofiban ist ein Tyrosinderivat, welches den Rezeptor reversibel hemmt. Der Wirkungseintritt beträgt nach Bolusgabe in etwa 30min. Es hat wie die beiden anderen nur eine kurze HWZ von 2h, nach Absetzen normalisiert sich die Thrombozytenfunktion nach 8h. [100]

Alle drei Medikamente müssen parenteral über einen Perfusor verabreicht werden und haben eine enge Indikationsstellung, die sich teils nur auf die Verwendung bei akutem koronaren Syndrom mit kurz darauffolgendem Herzkatheter beschränkt. [97]

1.3.6 Medikamentöse Antikoagulation

Hier werde ich auf die wichtigsten Medikamente der ACS Therapie eingehen und ihre Pharmakokinetik vorstellen.

Unfraktioniertes Heparin kommt endogen in der namensgebenden Leber vor. Es besteht aus linearen Polysacchariden von sich abwechselnden Glucosaminen und Uronsäuren und weist eine mittlere Länge von 35 Saccharideinheiten auf. Seine Wirkung entfaltet es durch die Hemmung von aktiviertem Faktor X (FXa) und von Thrombin (FIIa) mittels der Aktivierung des Antithrombins durch eine spezielle Pentasaccharidsequenz. Da Heparine intestinal kaum resorbiert werden, ist eine intravenöse oder subkutane Verabreichung notwendig. Letztere weist eine geringe Bioverfügbarkeit mit hoher interindividueller Variabilität auf (15-30%), welche sich durch die hohe Plasmaeiweißbindung erklären lässt. Da Heparin-neutralisierende Plasmaproteine (z.B. Akute-Phase-Proteine, Plättchenfaktor 4) Konzentrationsschwankungen unterliegen, ist der Therapieerfolg mit der Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit zu überwachen. Die HWZ beträgt 90-120min und verlängert sich mit Höhe der Dosis, der Abbau erfolgt durch die Heparinasenenzyme in der Leber, die Abbauprodukte werden schlussendlich renal eliminiert. Abseits der Antithrombinaktivierung stimulieren Heparine die Freisetzung des TFPI, des Tissue Plasminogen Aktivators und Lipoproteinlipasen aus Endothelzellen. Erstere beiden tragen zusätzlich zur antikoagulatorischen Wirkung bei. [97]

Niedermolekulares Heparin erfüllt durch die mittlere Länge von <18 Sacchariden nicht immer die Voraussetzung von 18 Saccharideinheiten, um das Thrombin zu deaktivieren. Dafür sind zwei Schritte nötig, und zwar die Aktivierung des Antithrombins und, nach der Bindung des Antithrombins an Thrombin, die zusätzliche Aktivierung der Exosite 2 am Thrombin. Beides ist nur dann möglich, wenn das NMH aus mindestens 18 Sacchariden besteht. Im Fall von Enoxaparin ergibt sich ein Hemmungsverhältnis FXa/FIIa von 3,3-3,8. Durch die gute Bioverfügbarkeit (>90%) und die dosisunabhängige Eliminationshalbwertszeit von 3-4h ist keine Therapieüberwachung mittels Anti-FXa notwendig. Die lange Wirkung kommt durch die Depotbildung bei s.c. Verabreichung und wirkt dann 24h. [97,101]

Fondaparinux: Es handelt sich dabei um ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid welches nur aus der nötigen Kombination besteht, um sich an das

Antithrombin zu binden und den FXa zu hemmen; die kurze Länge macht eine Hemmung des Thrombins nicht möglich. Eine Metabolisierung ist aufgrund der kurzen Länge nicht notwendig, daher wird es gleich renal mit einer Eliminationshalbwertszeit von 17h eliminiert. [97]

Bivalirudin: Ein synthetisch hergestelltes, 20 Aminosäuren langes Hirudinanalogon, das direkt an Thrombin bindet. Im Gegensatz zu Heparinen hemmt es auch das fibrinogengebundene Thrombin. Durch die seine bivalente Inhibition bindet es sich reversibel an zwei Stellen und verhindert dadurch nicht nur die Fibrinogenspaltung, sondern zusätzlich noch die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V, VIII, XI und die Aktivierung der PAR, unter anderem auf den Thrombozyten. [97]

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und PatientInnenkollektiv

In dieser prospektiven, beobachtenden klinischen Studie wurden 25 PatientInnen nach HKS und einer erfolgreichen Wiederbelebung bei koronarer Herzkrankheit, die eine Intervention mittels Stent oder Dehnung mittels drug-eluting Ballons erforderte, eingeschlossen. Die Studie fand im Zeitraum von April 2016 bis Dezember 2017 an der Universitätsklinik für Innere Medizin auf der kardiologischen Intensivstation am Universitätsklinikum Graz statt. Die Studie wurde nach den International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Leitlinien zum Good Clinical Practice (GCP) und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki für biomedizinische Forschung mit PatientInnen durchgeführt. [102] Für das Studienprotokoll lag ein positives Ethikvotum des lokalen Ethikkomitees (28-291 ex15/16) vor und die Studie wurde bei clinicaltrials.gov mit der ID NCT03445546 registriert.

Einschlusskriterien waren: (1) PatientInnen mit infarktbedingter Reanimation und Stentimplantation oder Dehnung mittels drug-eluting ballon, (2) 8 Stunden intrahospitales Überleben nach Herzinfarkt (3) duale Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS und Cangrelor

Ausschlusskriterien waren: klinisch relevante Blutung, die zu einem Absetzen der Thrombozytenfunktionshemmung führt.

Klinische Endpunkte waren (1) Stentthrombose und (2) Tod.

Die Kontrollgruppe bestand aus 17 PatientInnen der Vorgängerstudie zur Thrombozytenfunktion bei reanimierten PatientInnen, welche mittels Clopidogrel, Ticagrelor, oder Prasugrel behandelt wurden (clinicaltrials.gov ID NCT02914795 und Ethiknr: 27-290 ex14/15)

2.2 Studienintervention

Die PatientInnen wurden entsprechend der SOP für PatientInnen mit out-of-hospital CPR behandelt; es waren keine abweichenden therapeutischen Maßnahmen aufgrund der Studie notwendig.

Im Rahmen des Herzkatheter-Eingriffs bekamen die PatientInnen Cangrelor verabreicht. Die Therapie sollte einheitlich mittels Bolus 30µg/kgKG nach

Beipackzettel begonnen werden. Danach standen dem behandelnden Team zwei Möglichkeiten offen. Die vom Hersteller empfohlenen Richtlinien empfehlen 2-4h Infusionsgeschwindigkeit von $4\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ und danach einen Wechsel auf $0,75\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$, oder gleich den Beginn der Therapie mit $0,75\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$. Bei den $0,75\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ handelt es sich um eine off-Label Dosierung, welche in der BRIDGE-Studie verwendet wurde. [90] Auf die Messung der Thrombozytenfunktion sollte sie allerdings keine Auswirkung haben, da diese erst am nächsten Tag gemessen wurde und spätestens 90 Minuten nach Änderung der Dosierung eine Normalisierung der Thrombozytenfunktion auf das neue Hemmniveau stattgefunden haben sollte. Nach 24h sollte abhängig vom Zustand des Patienten/der Patientin eine Umstellung auf einen oralen ADP-P2Y₁₂-Antagonisten angestrebt werden. Als Entscheidungsgrundlage wurden hier das abgeschlossene Targeted Temperature Management (TTM), keine Relaxierung und Magenrestvolumen (unter 100ml) genommen. Die Wahl des Medikaments wurde dem betreuenden Arzt/der betreuenden Ärztin überlassen.

Im Rahmen der Studie wurde den PatientInnen zusätzlich zum morgens abgenommenen Routinelabor Blutproben zur Analyse der Thrombozytenfunktion entnommen. In einem Zeitraum von 4 Tagen wurden täglich ein 3ml Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Röhrchen und 5 5ml Gerinnungsröhrchen (3,8% Trisodium-Zitrat) abgenommen. Das im Beobachtungszeitraum zusätzlich abgenommene Blut pro PatientIn belief sich auf insgesamt 108ml.

Die Kühlung wurde zwischen 32-36°C mittels intravenösem Kühlkatheter (Thermogard) oder Oberflächenkühlung (Arctic Sun) für 24-48h durchgeführt. Die PatientInnen erhielten in dieser Zeit Analgesie, Sedierung und Relaxierung und wurden mechanisch beatmet. Die Wiedererwärmung wurde mit $0,25^\circ\text{C}/\text{h}$ durchgeführt.

2.3 Lichttransmissionsaggregometrie

Das in den 1960er Jahren von Born beschriebene Prinzip der Messmethode der Thrombozytenaggregation ist seit damals der Goldstandard in der Diagnostik von Thrombozytopathien. [103,104]

Die Messungen wurden am Klinischen Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik mittels optischer Aggregometrie (Model 700, Chronolog-Log Corporation, PA, Havertown USA) durchgeführt; zum Aufzeichnen der Daten

wurde das Programm AgroLink 8.1.2.2 (Chronolog-Log Corporation, PA, Havertown USA) verwendet.

Bei der Messung handelt es sich um ein optisches Verfahren, bei dem die Zunahme der Lichtdurchlässigkeit nach Zugabe thrombozytenaktivierender Substanzen zum thrombozytenreichen Plasma (Platelet Rich Plasma [PRP]) im Vergleich zu einem Leerwert dem thrombozytenarmen Plasma (Platelet Poor Plasma [PPP]) in vitro gemessen und auf einer Zeitachse über eine Dauer von 12 Minuten aufgetragen wird. Das PRP wird aus Citrat-Vollblut nach 30 Minuten Ruhezeit mittels niedertouriger Zentrifugation gewonnen. Nach dem Abpipettieren des PRP wird der Rest nochmals hochtourig zentrifugiert; das überbleibende zellenarme Plasma wird als PPP verwendet, welches einem Plasma nach 100% Aggregation entspricht. Die in vivo vorliegenden Scherkräfte im Blutgefäß werden dabei mittels Rührstäbchen mit 1000 rounds per minute (rpm) simuliert. [105] Bei niedrigen Untersuchungstemperaturen wird die Wirkung von Kollagen und ADP verstärkt, weshalb die Aggregation bei 37°C gemessen wird. [106]

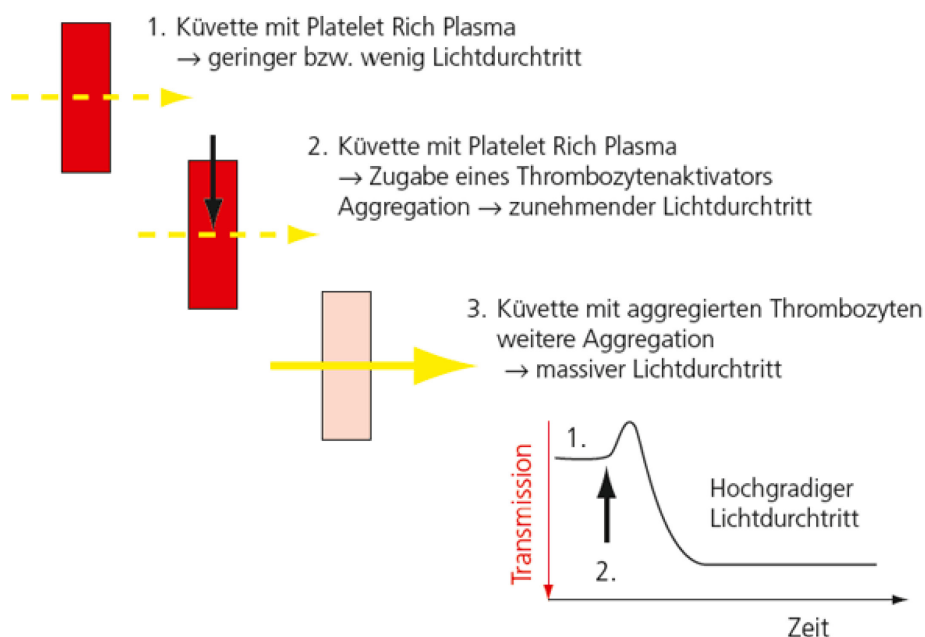


Abbildung 3: Funktionsprinzip der optischen Aggregometrie, nach Born [105]

Pro PatientIn und Tag werden vier Proben zu 450µl PRP gemessen. Nach einer kurzen Phase der Wiedererwärmung des Blutes werden die zur Auslösung der Aggregation verwendeten Agonisten jeweils dazu pipettiert. Der Leerwert wurde mit einer patientInneneigenen Probe von 450 µl PPP eingestellt.

Die Endkonzentration der auslösenden Agonisten war zur Überprüfung der ASS-Hemmung 2µg/mL Kollagen und 0,5mmol/L Arachidonsäure, für die P2Y₁₂-

Hemmer 10 $\mu\text{mol/L}$ Adenosindiphosphat und als Positivkontrolle 40 $\mu\text{mol/L}$ thrombinrezeptoraktivierendes Peptid (TRAP).

Die Messung wird über einen Zeitraum von 12 Minuten graphisch dargestellt und über für die Dauer von 10 Minuten nach Applikation der auslösenden Substanz ausgewertet. Als Ergebnis werden die maximal erreichte Amplitude als quantitatives Maß für die Thrombozytenaggregation, die Steilheit der Kurve (Slope) als Maß für die Geschwindigkeit der ablaufenden Reaktion und die Verzögerung (Lag Time) vom Zeitpunkt der Zugabe des Agonisten bis zum Einsetzen der Reaktion gemessen. Als vierter Parameter wird die Fläche unter der Kurve (AUC, Area under the Curve) berechnet. Letzterer stellt als Zusammenschau aller Parameter das repräsentative Maß für die Thrombozytenfunktion dar und wird gemeinsam mit der Amplitude zur Beurteilung herangezogen.

2.4 Datenanalyse

Die Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office 2016 Version 16 (Microsoft Corporation, USA) dokumentiert und mittels IBM SPSS 23 (International Business Machines Corporation, USA) statistisch ausgewertet. Die nominalen Werte wurden mittels Chi²-Test nach Pearson berechnet. Für die metrischen Werte wurde bei Normalverteilung der zweiseitige t-Test verwendet, für die nicht normalverteilten Werte der Mann-Whitney-U-Test.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 StudienpatientInnenkollektiv versus Kontrollgruppenkollektiv

Es wurden 25 PatientInnen eingeschlossen. Keine/r der PatientInnen erfüllte die Ausschlusskriterien im Beobachtungszeitraum. In der Kontrollgruppe erfüllten 17 PatientInnen die Voraussetzungen von genügend Messungen in den ersten vier Tagen, um als Kontrolle benutzt zu werden. Die Basischarakteristika sowie Risikoprofile, Vorerkrankungen und Vormedikation sind in der Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Basischarakteristika der Studien- und Kontrollgruppe; arteriell (art.), coronary artery bypass graft (CABG), zentrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK), Anzahl (n), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), ST-myocardial infarction (STEMI);

n (%) oder Mittelwert (± Standardabweichung)	Studiengruppe Cangrelor (n =25)	Kontrollgruppe Orale P2Y ₁₂ Inhibitoren (n =17)	p-Wert
Charakteristika			
Alter	62,8 (±15)	64,2 (±14,1)	0,750
Männlich	21 (84,0)	14 (82,4)	0,888
STEMI	15 (60,0)	9 (52,9)	0,650
Coronarangiographie			
1-Gefäßerkrankung	13 (52,0)	8 (47,1)	0,956
2-Gefäßerkrankung	6 (24,0)	6 (35,3)	
3-Gefäßerkrankung	6 (24,0)	3 (17,6)	
Risikoprofil/ Vorerkrankungen			
Body Mass Index (kg/m ²)	27,6 (±4,0)	28,4 (±2,7)	0,492
Alkoholkonsum	4 (16,0)	2 (11,8)	0,700
Raucher	12(48,0)	7 (41,2)	0,663
Art. Hypertonie	13 (52,0)	9 (52,9)	0,952
Diabetes mellitus	5 (20,0)	3 (17,6)	0,849
Hyperlipidämie	11 (44,0)	8 (47,1)	0,845
pAVK	4 (16,0)	3 (17,6)	0,888
cAVK	4 (16,0)	3 (17,6)	0,888
Schlaganfall	3 (12,0)	1 (5,9)	0,507
Myokardinfarkt	3 (12,0)	2 (11,8)	0,982
Coronarangiographie	4 (16,0)	5 (29,4)	0,298
Stent	3 (12,0)	3 (17,6)	0,608
CABG	4 (16,0)	2 (11,8)	0,700
Vormedikation			
Aspirin	2 (8,0)	3 (17,6)	0,306
Clopidogrel	4 (16,0)	3 (17,6)	0,665
Prasugrel	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ticagrelor	0 (0,0)	0 (0,0)	

In Bezug auf die Basischarakteristika lässt sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied erkennen. In der Cangrelorgruppe hatten 4 PatientInnen eine vorbestehende Therapie mit Clopidogrel, welche zum Aufnahmezeitpunkt nicht bekannt war und deshalb eine off-Label Therapie mit Cangrelor nach sich führte, da Cangrelor für ADP-P2Y₁₂-Hemmer-naive PatientInnen vorbehalten ist. Die Informationen über die Vormedikation erhielten wir in allen Fällen nach der Umstellung der ADP-Hemmung von Cangrelor auf ein orales Mittel. In drei Fällen wurde dabei das Clopidogrel durch Ticagrelor ersetzt, in einem der Fälle entschied man sich wieder für Clopidogrel als orales Medikament. In keinem der vier Fälle hat ein vorzeitiger Wechsel auf ein orales Medikament stattgefunden, weshalb keiner der vier Fälle ausgeschlossen wurde.

In Tabelle 3 sieht man wiederum den Verlauf der Laborwerte beider Gruppen über die ersten 5 Tage. Signifikante Unterschiede findet man dabei am ersten Tag bei der Anzahl der Leukozyten mit 15,0 ($\pm 5,1$) in der Cangrelorgruppe zu 11,5 ($\pm 4,8$) mit einem $p=0,03$ und des Troponins mit 4.345,0 ($\pm 3.514,2$) in der Cangrelorgruppe zu 1.555,5 ($\pm 2.243,0$) bei einer Signifikanz von $p=0,005$.

Infolge der Anpassung des TTM in der SOP wurden die PatientInnen der Studiengruppe nicht mehr wie in der Vorstudie der Kontrollgruppe auf 32-34°C gekühlt, sondern hatten 36°C als Zieltemperatur. Dadurch ergab sich ein signifikanter Unterschied am Tag 1 von $p=0,004$ der Körpertemperatur [°C] von 35,3 ($\pm 1,2$) zu 33,9 ($\pm 1,6$).

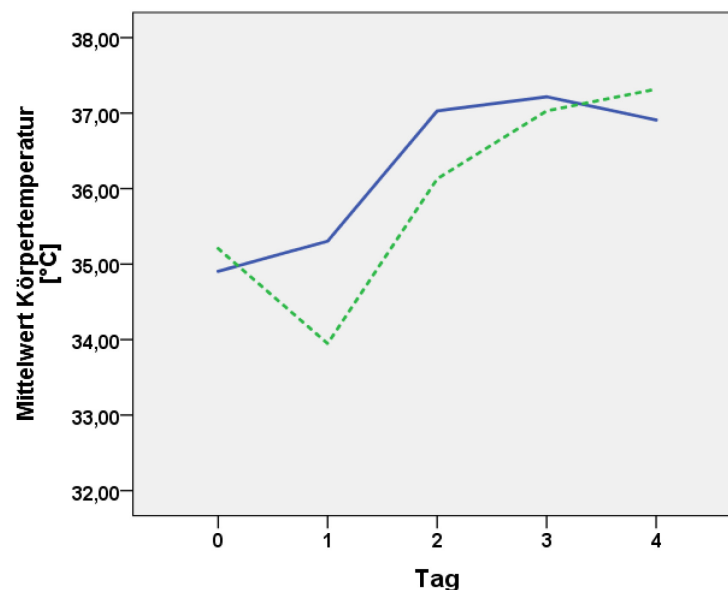


Abbildung 4: Körpertemperatur im Verlauf, Cangrelorgruppe (blau durchgehend); Kontrollgruppe (grün, strichliert); Grad Celsius (°C);

Tabelle 3: Laborwerte im Verlauf; aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), C-reaktives Protein (CRP), Deziliter (dL), Gramm (g), Giga pro Liter (G/L), International Normalized Ratio (INR), Liter (L), Milligramm (mg), Mikrogramm (μ g), Anzahl (n), Sekunde (s);

n (%) oder Mittelwert (\pm Standardabweichung)	Studiengruppe Cangrelor (n =25)	Kontrollgruppe Orale P2Y ₁₂ Inhibitoren (n =17)	p-Wert
Aufnahmetag			
Hämoglobin [g/dL]	13,7 (\pm 2,4)	13,8 (\pm 1,9)	0,953
Hämatokrit [%]	40,4 (\pm 7,1)	40,2 (\pm 5,1)	0,934
INR	1,42 (\pm 0,61)	1,51 (\pm 0,90)	0,720
aPTT [s]	122,5 (\pm 47,7)	91,7 (\pm 60,7)	0,101
Thrombozyten [G/L]	243,6 (\pm 84,1)	202,8 (\pm 58,8)	0,102
Leukozyten [G/L]	18,2 (\pm 8,1)	14,5 (\pm 4,7)	0,106
CRP [mg/L]	n.v.	n.v.	
Troponin T [μ g/L]	2371,5 (\pm 2941,0)	1385,0 (\pm 2110,0)	0,282
Tag 1			
Hämoglobin [g/dL]	13,1 (\pm 1,9)	13,5 (\pm 2,3)	0,506
Hämatokrit [%]	38,4 (\pm 5,7)	39,1 (\pm 6,1)	0,681
INR	1,30 (\pm 0,61)	1,34 (\pm 0,67)	0,832
aPTT [s]	48,2 (\pm 41,9)	37,7 (\pm 10,7)	0,322
Thrombozyten [G/L]	222,6 (\pm 81,7)	190,7 (\pm 58,5)	0,174
Leukozyten [G/L]	15,0 (\pm 5,1)	11,5 (\pm 4,8)	0,030
CRP [mg/L]	55,0 (\pm 55,9)	44,8 (\pm 56,2)	0,564
Troponin T [μ g/L]	4345,0 (\pm 3514,2)	1555,5 (\pm 2243,0)	0,005
Tag 2			
Hämoglobin [g/dL]	11,8 (\pm 2,3)	12,7 (\pm 2,1)	0,166
Hämatokrit [%]	34,7 (\pm 7,0)	37,0 (\pm 5,6)	0,286
INR	1,14 (\pm 0,19)	1,46 (\pm 1,1)	0,290
aPTT [s]	38,2 (\pm 6,0)	43,5 (\pm 13,6)	0,112
Thrombozyten [G/L]	180,6 (\pm 60,3)	167,8 (\pm 51,0)	0,480
Leukozyten [G/L]	13,3 (\pm 5,1)	11,9 (\pm 5,1)	0,393
CRP [mg/L]	161,1 (\pm 68,1)	151,1 (\pm 75,3)	0,664
Troponin T [μ g/L]	2883,7 (\pm 2691,9)	1654,8 (\pm 2207,9)	0,163
Tag 3			
Hämoglobin [g/dL]	10,9 (\pm 1,7)	11,3 (\pm 2,1)	0,517
Hämatokrit [%]	32,8 (\pm 5,2)	33,2 (\pm 6,1)	0,814
INR	1,12 (\pm 0,22)	1,24 (\pm 0,37)	0,227
aPTT [s]	37,6 (\pm 4,0)	41,1 (\pm 9,2)	0,158
Thrombozyten [G/L]	161,5 (\pm 53,1)	155,4 (\pm 50,7)	0,158
Leukozyten [G/L]	12,0 (\pm 4,8)	10,6 (\pm 3,2)	0,282
CRP [mg/L]	184,4 (\pm 81,4)	172,6 (\pm 81,4)	0,650
Troponin T [μ g/L]	2755,9 (\pm 2437,9)	1471,0 (\pm 1709,12)	0,093
Tag 4			
Hämoglobin [g/dL]	10,4 (\pm 1,7)	10,7 (\pm 2,0)	0,542
Hämatokrit [%]	30,9 (\pm 5,5)	31,6 (\pm 6,0)	0,683
INR	1,22 (\pm 0,73)	1,18 (\pm 0,34)	0,858
aPTT [s]	37,5 (\pm 7,7)	38,1 (\pm 6,8)	0,805
Thrombozyten [G/L]	163,2 (\pm 48,7)	151,5 (\pm 49,8)	0,462
Leukozyten [G/L]	10,7 (\pm 4,3)	9,3 (\pm 2,8)	0,226
CRP [mg/L]	153,9 (\pm 102,8)	155,9 (\pm 76,1)	0,939
Troponin T [μ g/L]	2181,6 (\pm 2251,5)	1781,6 (\pm 1948,6)	0,583

3.2 Vergleich der ADP-P2Y₁₂ Antagonisten

Cangrelor wurde über einen durchschnittlichen Zeitraum [h] von 41:04 ($\pm 26:28$) verabreicht. Nach 4 Tagen waren 22 von 25 PatientInnen auf einen oralen ADP-Antagonisten umgestellt worden. Bei 2 PatientInnen blieb man aufgrund des großen Magenrestvolumens bei der intravenösen Medikation; ein Patient verstarb im Zeitraum von der ersten auf die zweite Nacht.

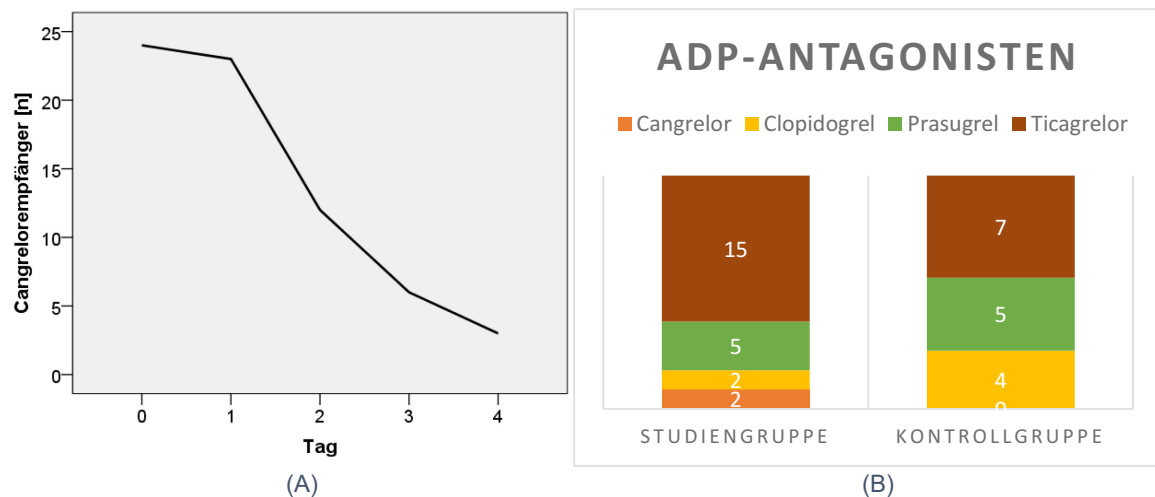


Abbildung 5: (A) Anzahl [n] der PatientInnen, welche im Verlauf über die vier Studientage Cangrelor erhalten haben, (B) Anteil [n] der ADP-P2Y₁₂-Antagonisten welche die Teilnehmer am Ende des 4 Tages eingenommen haben. Von oben nach unten: Ticagrelor (dunkelbraun); Prasugrel (grün); Clopidogrel (gelb); Cangrelor (hellbraun); Anzahl (n);

Bezüglich der Thrombozytenfunktion wurden zur statistischen Auswertung der Differenzen die maximale erreichte Amplitude und die AUC verwendet. Wie man in Abbildung 6 sieht, besteht am ersten Messtag ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei beiden Parametern zugunsten einer stärkeren Hemmung in der Cangrelorgruppe. Die Amplitude [%] war in der Cangrelorgruppe mit 15,7 ($\pm 8,5$) vs. 24,1 ($\pm 11,6$) der Kontrollgruppe signifikant niedriger mit einem $p=0,018$, die AUC der Cangrelorgruppe (SG) war mit 54,1 ($\pm 72,7$) vs. Kontrollgruppe (KG) 151,7 ($\pm 127,1$) deutlich kleiner mit einem $p=0,010$. In den drauffolgenden Tagen kam es zu einer Abnahme der Unterschiede, da immer mehr PatientInnen auf orales Medikament umgestellt wurden.

Beim Betrachten der Subgruppen anhand der einzelnen ADP-Antagonisten in Abb.7 sieht man bei Cangrelor im Median eine durchgehende Hemmung der Thrombozyten über die 4 Untersuchungstage. Bei zwei PatientInnen wurde aufgrund der Aufnahme kurz nach Mitternacht schon am Aufnahmetag (Tag 0) zusätzlich eine Thrombozytenmessung vorgenommen, die unten in Abb.7 zu sehen ist:

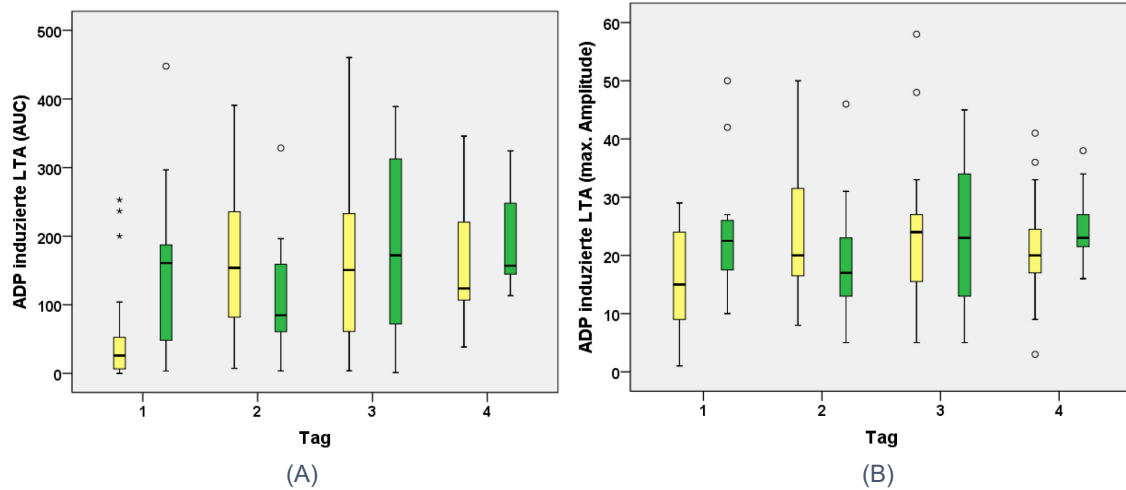


Abbildung 6: (A) Boxplotdarstellung der Adenosindiphosphat (ADP) induzierten Area Under the Curve (AUC) der ersten vier Tage. (B) Boxplotdarstellung der maximalen Amplitude [%] in der durch ADP ausgelösten Funktionsmessung. In beiden Abbildungen kann man eine signifikante Differenz zwischen der Cangrelor- (gelb) und der oralen Kontrollgruppe (grün) am ersten Tag erkennen; Adenosindiphosphat (ADP), Area Under the Curve (AUC), Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA);

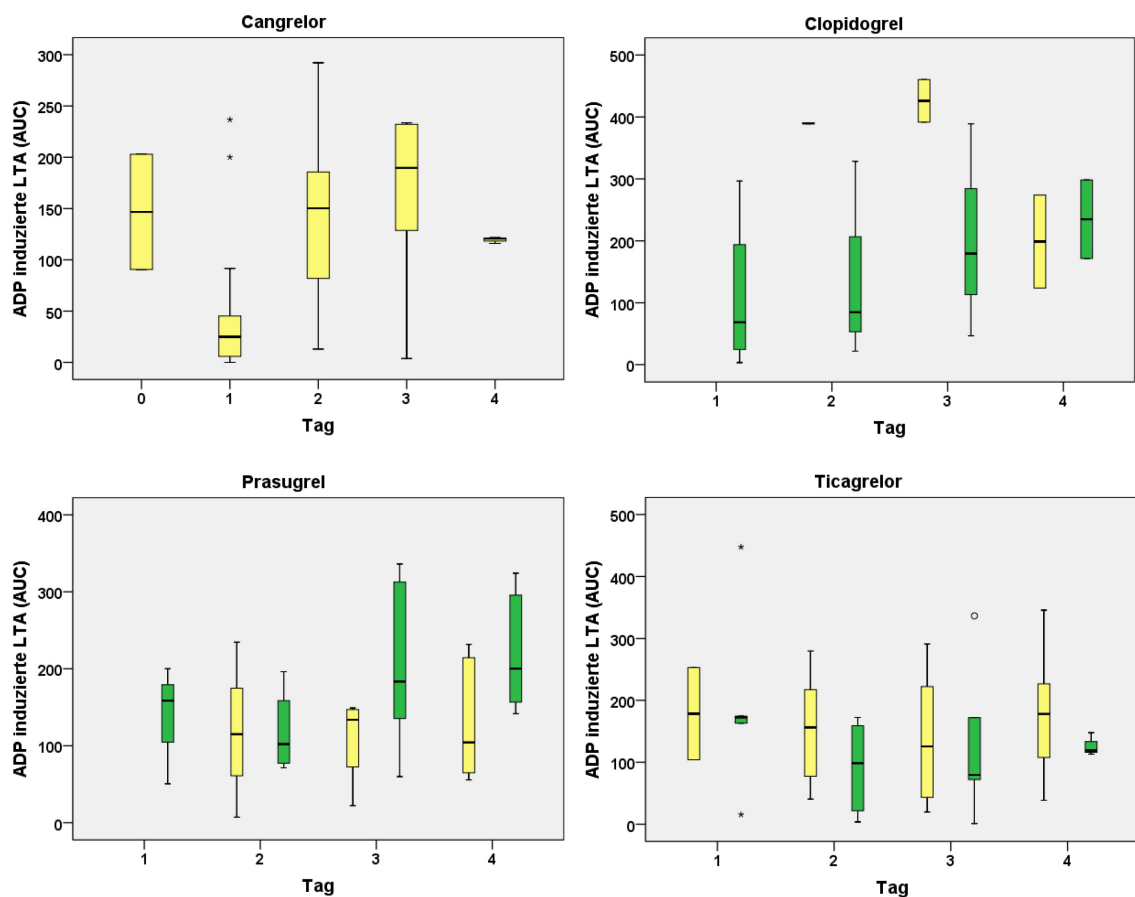


Abbildung 7: Boxplotdarstellung der Adenosindiphosphat (ADP) induzierte Area Under the Curve (AUC) Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA) der vier untersuchten ADP-Antagonisten: Cangrelor, Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor im Vergleich Studiengruppe (gelb) und Kontrollgruppe (grün); Adenosindiphosphat (ADP), Area Under the Curve (AUC), Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA);

Bei Clopidogrel sieht man deutliche Unterschiede am 2. Tag: (SG) 389,8 ($\pm 1,3$) vs. (KG) 145,0 ($\pm 162,0$) und Tag 3: (SG) 426,1 ($\pm 48,4$) vs. (KG) 205,0 ($\pm 172,5$). Statistisch lässt sich in beiden Fällen aufgrund des kleinen Umfangs der Stichprobe kein signifikanter Unterschied feststellen (Tag 2: $p = 0,136$, Tag 3: $p = 0,190$). Am 4. Tag gleichen sich die beide Gruppen wieder an: (SG) 198,9 ($\pm 106,1$) vs. (KG) 234,9 ($\pm 89,5$) $p = 0,789$.

In den Prasugrel erhaltenden Subgruppen sieht man in Abb. 7 eine ähnliche Wirkung: $p = 0,988$ an Tag 2, (SG) 119,0 ($\pm 113,7$) vs. (KG) 118,0 ($\pm 56,4$). An den Tagen 3 [SG: 109,8 ($\pm 59,4$) vs. KG: 205,5 ($\pm 117,4$)] und 4 [SG: 134,2 ($\pm 83,3$) vs. KG: 223,7 ($\pm 82,3$)] kommt es zu einer Verschlechterung der Thrombozytenhemmung in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Studiengruppe, welche über den gesamten Zeitraum eine konstante Hemmung aufweist. Zurückzuführen auf den kleinen Stichprobenumfang von jeweils 5 PatientInnen sind beide Unterschiede nicht signifikant (Tag 3 $p = 0,184$ und Tag 4 $p = 0,126$).

Beide Ticagrelorsubgruppen wiesen im Verlauf über alle Untersuchungstage im Schnitt eine gute Thrombozytenhemmung von $AUC < 200$ auf. Die Abweichungen waren im Vergleich zu Clopidogrel und Prasugrel die kleinsten und waren an keinem der Tage signifikant.

3.3 Auswertung der Thrombozytenhemmung mittels ASS

23 von 25 PatientInnen in der Cangrelorgruppe erhielten am Aufnahmetag eine intravenöse ASS [mg] Gabe von 195,7 ($\pm 56,2$). In der Kontrollgruppe betrug die Höhe der Gabe von ASS [mg] 244,1 ($\pm 127,3$), 12 der 17 PatientInnen erhielten diese intravenös, bei den restlichen 5 wurde sie mittels nasogastraler Sonde oder oral verabreicht. Fortgesetzt wurde die ASS Gabe in beiden Gruppen mit 100mg. Die Auswertung der durch Arachidonsäure induzierten Thrombozytenfunktion (AUC) in Abb. 8 zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei Beibehaltung einer guten Hemmung. Die Hemmung der durch Kollagen induzierten Thrombozytenaggregation nimmt hingegen mit der Zeit signifikant ($p < 0,001$) ab. Dabei ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen an Tag 1 [(SG) 113,4 ($\pm 134,8$) vs. (KG) 135,0 ($\pm 132,7$)] und Tag 4 [(SG) 279,9 ($\pm 141,2$) vs. (KG) 290,6 ($\pm 56,8$)] in beiden Fällen mit einem $p = 0,660$ bzw. $p = 0,762$ nicht signifikant. Nur am 2. Tag zeigt sich eine signifikante Differenz: $p = 0,027$ [(SG) 232,8 ($\pm 128,5$) vs. (KG) 133,6 ($\pm 88,8$)]. Dies spricht für eine schnellere Abnahme der ASS-

Wirkung innerhalb der Cangrelorgruppe, die Differenz gleicht sich am dritten Tag wieder aus.

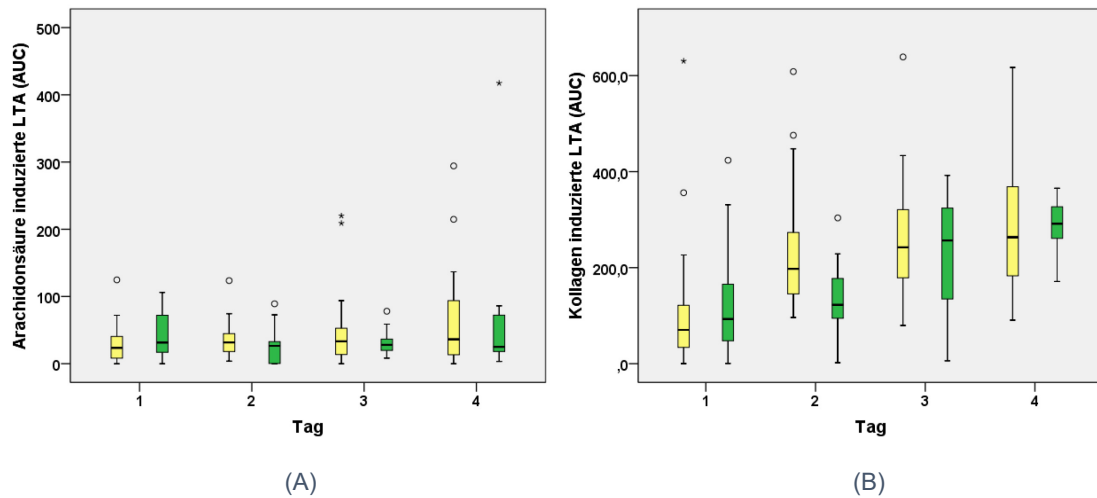


Abbildung 8: Boxplotdarstellung der Acetylsalicylsäure (ASS) Wirkung anhand der durch Arachidonsäure(A)und Kollagen(B) induzierten Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA). Die Studiengruppe (gelb) und Kontrollgruppe (grün) im zeitlichen Verlauf über die 4 Untersuchungstage; Adenosindiphosphat (ADP), Area Under the Curve (AUC), Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA);

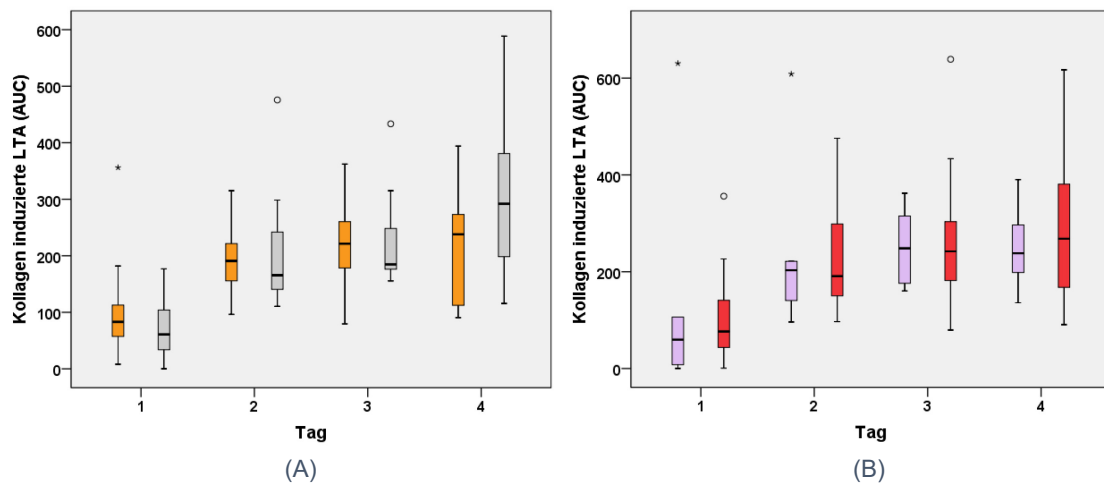


Abbildung 9: Boxplotdarstellung der Acetylsalicylsäure (ASS) Wirkung anhand der durch Kollagen induzierten Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA) der Studiengruppe. (A) Vergleich der Thrombozytenfunktion nach ASS-loading am Aufnahmetag mit 150mg (orange) und 250mg (hellgrau) über die 4 Untersuchungstage bei kontinuierlicher ASS gabe von 100mg/Tag. (B) Vergleich der Thrombozytenfunktion zwischen intravenöser (helllila) und per Sonde/orale (rot) Gabe von ASS über die 4 Untersuchungstage. Adenosindiphosphat (ADP), Area Under the Curve (AUC), Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA);

Die kontinuierliche Abnahme der ASS-Wirkung (Kollagen AUC) war unabhängig von der Höhe des ASS Loadings am Aufnahmetag von 150mg (11/25 PatientInnen) oder 250mg (9/25 PatientInnen) wie aus Abb. 9.A ersichtlich. Die Werte betragen dabei am Tag 1 [150mg: 103,6 (\pm 97,1) vs. 250mg: 76,4 (\pm 59,6)] und am Tag 4 [150mg: 217,8 (\pm 110,8) vs. 250mg: 299,0 (\pm 142,0)]. Beim Vergleich

innerhalb der Studiengruppe, zwischen durchgehender paraenteraler (5/25 PatientInnen) und enteraler (20/25 PatientInnen) Gabe in Abb. 9.B zeichnet sich ein ähnliches Bild einer kontinuierlichen Abnahme der Wirkung (Kollagen AUC) ab. Von Tag 1 [(i.v.) 160,9 (\pm 265,9) vs. (p.s/p.o) 101,5 (\pm 85,6)] zu Tag 4 [(i.v.) 251,9 (\pm 97,0) vs. (p.s/p.o.) 287,6 (\pm 152,6)]. In keiner der beiden Auswertungen in Abb. 9 lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen an den einzelnen Tagen finden.

3.4 Nebenwirkungen

Zwischen beiden Gruppen gab es keine ausgeprägten Unterschiede im Hinblick auf die Blutungen. In der Cangrelorgruppe wurde bei 2 PatientInnen eine große Blutung nach TIMI festgestellt (Einstichstellenblutungen beziehungsweise die Verletzung eines abgehenden venösen Gefäßes beim Legen eines inguinalen Kühlkatheters). Beide PatientInnen gehörten zu jener Gruppe von 9 PatientInnen, bei denen die Cangrelorinfusion mit 4 μ g/kg/min über die ersten 2h infundiert wurde. In der Kontrollgruppe waren 4 PatientInnen von einer größeren Blutung nach TIMI betroffen (starkes Nasenbluten, Lungenblutung, Hämatothorax und Einstichstellenbluten an der jugularen und der femoralen Vene). Alle sechs PatientInnen wiesen eine Thrombozytenanzahl von $>125 \cdot 10^9/L$ auf. 2 der 6 PatientInnen hatten aufgrund einer gerinnungshemmenden Therapie erhöhte INR-Werte (von 1,82 und 1,89). Kleine Blutungen nach TIMI mit einem Hämatokritabfall $>12\%$ ohne beobachtete Blutungen kamen in beiden Gruppen öfters vor, wie in Tab. 4 ersichtlich.

Tabelle 4: Blutungen nach Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI); Anzahl (n);

Blutungen n (%)	Cangrelorgruppe	Kontrollgruppe
TIMI		
major	2 (8%)	4 (24%)
minor	19 (76%)	9(53%)

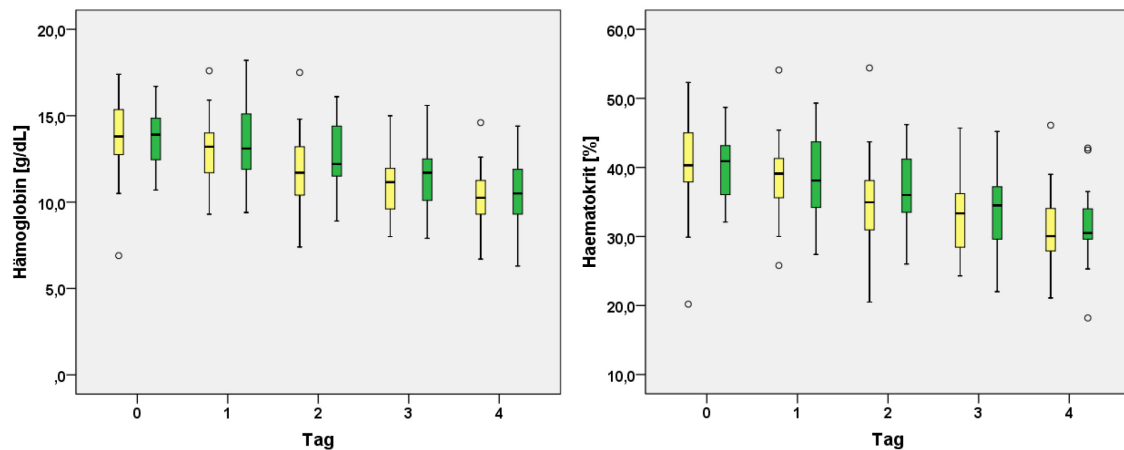


Abbildung 10: Boxplotdarstellung des Hämoglobins [g/dL] und Hämatokrits [%] im Verlauf über die Untersuchungstage zwischen Studiengruppe (gelb) und Kontrollgruppe (grün); Gramm (g), Deziliter (dL);

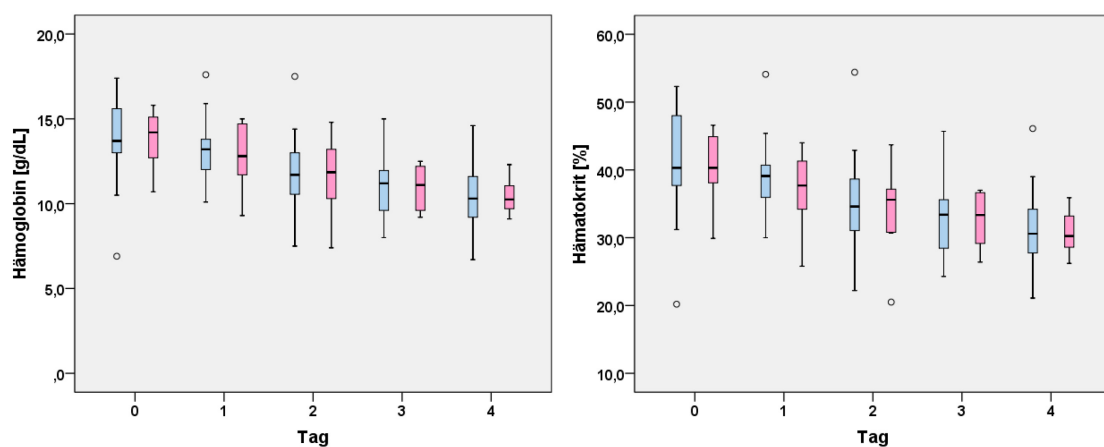


Abbildung 11: Boxplotdarstellung des Hämoglobins [g/dL] und Hämatokrits [%] im Verlauf über die Untersuchungstage innerhalb der Cangrelorgruppe anhand ob bei ihnen eine höhere Einleitungsdosierung von 4mcg/kgKG/min für die ersten 2 Stunden gewählt wurde (rosa) oder ob sie gleich die 0,75mcg/kgKG/min (rosa) erhalten haben; Deziliter (dL), Gramm (g), Kilogramm (kg), Körpergewicht (KG);

Die in Abb. 10 sichtbare Entwicklung des Hämoglobins und Hämatokrits zwischen beiden Gruppen zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe in den einzelnen Gruppen. Die Abnahme der beiden Parameter muss nicht zwingend aufgrund von Blutungen erfolgt sein, sondern könnte unter anderem auch von der großzügigen Volumengabe im Rahmen der Postreanimations-SOP kommen. Die einzelnen Zahlen kann man Tab. 3 entnehmen.

Nun soll auch ein Vergleich innerhalb der Cangrelorgruppe zwischen der Gruppe, die durchgehend Cangrelor mit 0,75µ/kgKG/min erhielt und der Gruppe, bei der man sich für eine Einleitungsphase von 2h mit einer höheren Dosierung von 4µg/kgKG/min entschied, getroffen werden. Beim Betrachten des Hämoglobins [g/dL] vom Aufnahmetag [(0,75µg) 13,7 (±2,8) vs. (4µg) 13,7 (±1,8)] und Tag 1

[(0,75 μ g) 13,2 (\pm 2,0) vs. (4 μ g) 12,8 (\pm 2,0)] gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. In beiden Fällen betrug die Hb-Abfall vom Aufnahmetag zum Tag 1 im Schnitt 0,9 [g/dL].

Im Schnitt betrug der Aufenthalt auf der Intensivstation 11,1 Tage (\pm 6,5) in der Studiengruppe und 13,7 Tage (\pm 7,0) in der Kontrollgruppe. In der Studiengruppe sind 7 PatientInnen auf der Intensivstation verstorben, 5 davon innerhalb der ersten 7 Tage; einer davon ist während des Studienzeitraums in der Nacht von Tag 1 auf Tag 2 verstorben.

4 Diskussion

In Vorstudien wurde gezeigt, dass Cangrelor aufgrund seiner parenteralen Verabreichungsform als Alternative zu den oralen ADP-P2Y₁₂-Hemmern in den akuten Rahmenbedingungen der Herzkatheterintervention verwendet werden kann. [107–109] In dieser prospektiven, beobachtenden Studie wurde am ersten Untersuchungstag anhand der Thrombozytenfunktion eine signifikant bessere Wirkung (niedrigere AUC und ADP Amplitude) von Cangrelor gegenüber den oralen ADP-P2Y₁₂-Antagonisten, bestehend aus Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, festgestellt. Die Unterschiede könnten aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften wie Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung zustande kommen. Derzeit wird in der Literatur unter anderem die Assoziation zwischen Morphingabe und einem späteren Wirkungsbeginn und eine schlechtere Thrombozytenhemmung vermutlich aufgrund der von dem Opiat ausgelösten Gastroparese [110], sowie eine direkte Wirkung auf die Thrombozyten [111] beschrieben. Im Falle von Clopidogrel [112] führte die zusätzliche Abnahme seiner aktiven Metaboliten zu vermehrtem Therapieversagen. Bei Ticagrelor führte die Morphin- und Fentanylgabe zu einem deutlich späteren Wirkungsbeginn sowie zu einer deutlich niedrigeren maximalen Plasmakonzentration. Die Thrombozytenhemmung war in der Opiatgruppe nach 12h leicht vermindert; beide Gruppen befanden sich allerdings innerhalb des guten Wirkungsbereiches mit einigen Ausreißern in der Morphingruppe [113,114]. Bei der Gabe von Prasugrel hatte Morphin nur Einfluss auf die maximale Plasmakonzentration, welche niedriger ausfiel, was jedoch keine Auswirkung auf den Wirkungsbeginn beziehungsweise die Wirkung des Plättchenhemmers hatte. [115] Weiters wird die Hypothermie als Grund für eine schlechtere Wirkung von ADP-Hemmern angenommen – zum einen aufgrund der Hypersensitivität der ADP-P2Y-Rezeptorgruppe bei niedrigeren Temperaturen [116], zum anderen aufgrund der herabgesetzten gastrointestinalen Funktion [117]. Der Temperaturunterschied begünstigt durch eine reversible Verformung der Plättchen zusätzlich, dass diese bei höheren Scherkräften aggregieren können [118]; die steigende Viskosität des Blutes führt zur vermehrten Verdrängung der Thrombozyten zur Gefäßwand hin, das wiederum die Verklumpung dieser begünstigt. Zwei Studien zeigten dabei ein Therapieversagen der Thrombozytenhemmung mittels oraler P2Y₁₂-Hemmer bei TTM-Therapie.

[119,120] In beiden wurden allerdings Opiate verwendet, und keine der beiden Studien beschrieb die Temperatur, bei der die Untersuchung durchgeführt wurde, da die Thrombozytenfunktionuntersuchungen allgemein bei niedrigeren Untersuchungstemperaturen eine schlechtere Medikamentenwirkung attestieren.

[121]

Bei Betrachtung unserer Studienpopulation finden wir bei der Mehrzahl eine dokumentierte Opiatgabe vor der Aufnahme und für die Dauer des TTM. Ein verspätetes Einsetzen der Wirkung konnte nicht beobachtet werden, da die ersten Messungen frühestens 8h nach Aufnahme durchgeführt wurden.

Im Falle von Cangrelor könnte eine stärkere Wirkung an Tag 1 unter anderem durch den ATP-Abbau über die Ectonucleotidasen und Ecto-ATPasen erklärt werden [122], da sich deren Wirkungsgrad mit abnehmender Temperatur reduziert. [123,124] Der verlangsamte Abbau von Cangrelor unter TTM würde demzufolge bei gleichbleibender Zufuhr von $0,75\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ eine höhere steady-state Konzentration an Tag 1 ($35,3^{\circ}\text{C} \pm 1,2$) gegenüber Tag 2 ($37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,8$) aufweisen. Die Assoziation zwischen höherer Dosis und potenterer Thrombozytenfunktionshemmung wurde von Akare et al. beschrieben, als sie den Unterschied zwischen $30\mu\text{g}/\text{kgKG}$ Bolus und $4\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ Infusion vs. $15\mu\text{g}/\text{kgKG}$ Bolus und $2\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ Infusion untersucht haben. [125] Beide Gruppen hemmten trotz Unterschiede in der Potenz die Thrombozytenaggregation.

Beim Betrachten der Abb. 7 sieht man einen großen Unterschied bei der Clopidogrelhemmung zwischen beiden Gruppen. Einer der Gründe dafür ist der im Studienprotokoll angesetzte Umstieg von Cangrelor auf ein orales P2Y₁₂ Medikament, welcher eine halbe Stunde vor Beendigung der Cangrelorinfusion stattfinden sollte. Der Zeitpunkt wurde gewählt, um bei angenommener langsamer Absorption des Medikaments einen nahtlosen Übergang zwischen den Medikamenten zu ermöglichen. Da bei Ticagrelor aufgrund seiner reversiblen Hemmung ein kontinuierlicher Medikamentenspiegel im Blut vorhanden sein muss, kann der Wechsel unabhängig vom Cangrelorabsetzzeitpunkt stattfinden [126], bei Clopidugrel und Prasugrel sieht die Situation hingegen anders aus. Die irreversible Wirkung verbunden mit der kurzen Verweildauer im Blut und der kompetitiven Bindung [127] führen zu einem Wirkungsverlust der Thrombozytenfunktionshemmung, wenn diese zu früh verabreicht werden. Die

Ergebnisse decken sich mit der von Schneider et al. beschriebenen Unterschieden zwischen Clopidogrelbeginn -1h, -0,5h und zum Zeitpunkt des Endes der Cangrelorthherapie [128] Letztere Gruppe hatte als einzige eine ausreichende Plättchenhemmung. Prasugrel hingegen kann auch 1,5h davor verabreicht werden und erzielt eine ausreichende Hemmung. [129]

4.1 Conclusio

Cangrelor ist aufgrund seiner parenteralen Verabreichungsform eine gute Alternative bei reanimierten bewusstlosen PatientInnen, welche eine P2Y₁₂-Therapie benötigen. Die Kühlung und die intensivmedizinischen Maßnahmen scheinen dabei die Wirkung nicht abzuschwächen; weitere Studien bezüglich der Verstärkung der Wirkung bei niedrigeren Temperaturen sind zu empfehlen.

4.2 Limitationen

1. Die Studie umfasste nur eine kleine Anzahl an PatientInnen, weshalb die Auswertung in Subgruppen aufgrund der noch kleineren Anzahl keine signifikanten Ergebnisse ermöglichte.
2. Die Messungen in der Kontrollgruppe wurden nur unter der Woche mittels LTA durchgeführt, weshalb nur eine reduzierte Anzahl an Messungen zu Verfügung stand.
3. Durch eine Umstellung in der SOP bezüglich des TTM nach neusten Erkenntnissen zur Kühlung der PatientInnen lag die Zieltemperatur bei 33-36°C im Vergleich zu 32-34°C in der Kontrollgruppe.

5 Nachwort

Die hier vorgestellte Studie ist eine Fortsetzung der von Oliver Milke durchgeführten Studie, welche hier als Kontrollgruppe verwendet wurde. Er schrieb seine Ergebnisse damals als Diplomarbeit [130] nieder. Zusätzlich wurde seine Studie in den Annals of Intensive Care [131] veröffentlicht. Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits als Paper, welches ich mitverfasst habe, 2018 im Journal of Clinical Medicine [132] veröffentlicht.

6 Literatur

1. Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S, Altiok E, Bätge B, et al. (eds). Basislehrbuch Innere Medizin. 6th ed. München: Elsevier; 2018.
2. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine* 2016;4.
3. Herold G (ed). Innere Medizin 2016: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverlag; 2016.
4. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *The New England journal of medicine* 1996;334:481–487.
5. Robert Koch-Institut. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut).
6. Baldaszi E. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2016 https://www.statistik.at/wcm/idc/idcplg?IdcService=GET_NATIVE_FILE&RevisionSelectionMethod=LatestReleased&dDocName=116528. Wien; 2018.
7. Patel H, Rosengren A, Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: does sex make a difference? *American heart journal* 2004;148:27–33.
8. El-Menyar A, Zubaid M, Sulaiman K, AlMahmeed W, Singh R, Alsheikh-Ali AA, et al. Atypical presentation of acute coronary syndrome: a significant independent predictor of in-hospital mortality. *Journal of cardiology* 2011;57:165–171.
9. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *American heart journal* 2009;157:141–148.
10. Oberpeilsteiner B. Outcome-Analyse bei Herz-Kreislauf-Stillstand. Diplomarbeit; 2018.

11. Gräsner J-T, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016;105:188–195.
12. Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, Hallstrom AP. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: A graphic model. *Annals of Emergency Medicine* 1993;22:1652–1658.
13. DeBard ML. The history of cardiopulmonary resuscitation. *Annals of Emergency Medicine* 1980;9:273–275.
14. Kouwenhoven WB. CLOSED-CHEST CARDIAC MASSAGE. *JAMA* 1960;173:1064.
15. Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T, et al. Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener und Verwendung automatisierter externer Defibrillatoren. *Notfall Rettungsmed* 2015;18:748–769.
16. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene („adult advanced life support“). *Notfall Rettungsmed* 2015;18:770–832.
17. Wik L, Andreas Steen P, Bircher NG. Quality of bystander cardiopulmonary resuscitation influences outcome after prehospital cardiac arrest. *Resuscitation* 1994;28:195–203.
18. Nordberg P, Hollenberg J, Herlitz J, Rosenqvist M, Svensson L. Aspects on the increase in bystander CPR in Sweden and its association with outcome. *Resuscitation* 2009;80:329–333.
19. Eppel F. PISA First Aid Vortrag im Rahmen des ÄKVÖ-Symposium http://www.aekvoe.at/wp-content/uploads/Handout-PISA-First-Aid-%C3%84KV%C3%96-Symposium-10_2014.pdf [zuletzt geprüft am 30.10.2018]: Vortrag im Rahmen des ÄKVÖ-Symposium http://www.aekvoe.at/wp-content/uploads/Handout-PISA-First-Aid-%C3%84KV%C3%96-Symposium-10_2014.pdf [zuletzt geprüft am 30.10.2018]; 2014.
20. Locke CJ, Berg RA, Sanders AB, et al. Bystander Cardiopulmonary Resuscitation: Concerns About Mouth-to-Mouth Contact. *Arch Intern Med* 1995;155:938.

21. Buanes EA, Heltne JK. Comparison of in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest outcomes in a Scandinavian community. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2014;58:316–322.
22. Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, Li Y, Krumholz HM, Chan PS. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 2012;367:1912–1920.
23. Dumas F, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: role of aetiology and presenting arrest rhythm. *Resuscitation* 2012;83:1001–1005.
24. Nolan JP, Soar J, Smith GB, Gwinnutt C, Parrott F, Power S, et al. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in the United Kingdom National Cardiac Arrest Audit. *Resuscitation* 2014;85:987–992.
25. Chen J, Ou L, Hillman KM, Flabouris A, Bellomo R, Hollis SJ, et al. Cardiopulmonary arrest and mortality trends, and their association with rapid response system expansion. *The Medical journal of Australia* 2014;201:167–170.
26. Campello G, Granja C, Carvalho F, Dias C, Azevedo L-F, Costa-Pereira A. Immediate and long-term impact of medical emergency teams on cardiac arrest prevalence and mortality: a plea for periodic basic life-support training programs. *Critical care medicine* 2009;37:3054–3061.
27. Durge N, Solomonides C. Post-cardiac Arrest Care. In: David SS (ed). *Clinical Pathways in Emergency Medicine: Volume I*. New Delhi, s.l.: Springer India; 2016:73–81.
28. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S768-86.
29. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moolaert VRM, Deakin C, et al. Postreanimationsbehandlung. *Notfall Rettungsmed* 2015;18:904–931.
30. Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest—a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2012;83:1427–1433.

31. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A. Das initiale Management des akuten Koronarsyndroms. *Notfall Rettungsmed* 2015;18:984–1002.
32. Freimark D, Matetzky S, Leor J, Boyko V, Barbash IM, Behar S, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *The American Journal of Cardiology* 2002;89:381–385.
33. Frilling B, Schiele R, Gitt AK, Zahn R, Schneider S, Glunz HG, et al. Characterization and clinical course of patients not receiving aspirin for acute myocardial infarction: results from the MITRA and MIR studies. *American heart journal* 2001;141:200–205.
34. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2016;37:267–315.
35. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *The Lancet* 2000;355:1936–1942.
36. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulangier B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *The Lancet* 2011;378:693–703.
37. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *The New England journal of medicine* 2013;369:2207–2217.
38. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2018;39:119–177.

39. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2014;10:31–37.
40. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal* 2018.
41. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal* 2018;39:213–260.
42. Mongardon N, Dumas F, Ricome S, Grimaldi D, Hissem T, Pène F, et al. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Annals of intensive care* 2011;1:45.
43. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche J-D, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive care medicine* 2013;39:1972–1980.
44. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Wartier DC. Levosimendan, a New Positive Inotropic Drug, Decreases Myocardial Infarct Size via Activation of KATP Channels. *Anesthesia & Analgesia* 2000;90:5.
45. Hönisch A, Theuring N, Ebner B, Wagner C, Strasser RH, Weinbrenner C. Postconditioning with levosimendan reduces the infarct size involving the PI3K pathway and KATP-channel activation but is independent of PDE-III inhibition. *Basic research in cardiology* 2010;105:155–167.
46. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883–1891.

47. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *The Lancet* 2002;360:196–202.
48. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *European journal of heart failure* 2009;11:304–311.
49. Elmer J, Torres C, Aufderheide TP, Austin MA, Callaway CW, Golan E, et al. Association of early withdrawal of life-sustaining therapy for perceived neurological prognosis with mortality after cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;102:127–135.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300957216000423>.
50. Tissot E, Cornette C, Demoly P, Jacquet M, Barale F, Capellier G. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive care medicine* 1999;25:353–359.
51. Phillips NM, Endacott R. Medication administration via enteral tubes: a survey of nurses' practices. *Journal of advanced nursing* 2011;67:2586–2592.
52. Elfant AB, Levine SM, Peikin SR, Cencora B, Méndez L, Pello MJ, et al. Bioavailability of medication delivered via nasogastric tube is decreased in the immediate postoperative period. *The American Journal of Surgery* 1995;169:430–432.
53. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England journal of medicine* 2002;346:557–563.
54. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 2002;346:549–556.
55. Nishizaki T, Yamauchi R, Tanimoto M, Okada Y. Effects of temperature on the oxygen consumption in thin slices from different brain regions. *Neuroscience Letters* 1988;86:301–305.
56. Kim JY, Kim N, Yenari MA, Chang W. Mild Hypothermia Suppresses Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Induction Following Forebrain Ischemia While Increasing GABA-B Receptor 1 (GABA-B-R1) Expression. *Translational stroke research* 2011;2:195–201.

57. Hachimi-Idrissi S, van Hemelrijck A, Michotte A, Smolders I, Sarre S, Ebinger G, et al. Postischemic mild hypothermia reduces neurotransmitter release and astroglial cell proliferation during reperfusion after asphyxial cardiac arrest in rats. *Brain research* 2004;1019:217–225.
58. Taniguchi T, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of Hypothermia on Mortality and Inflammatory Responses to Endotoxin-Induced Shock in Rats. *Clinical and Vaccine Immunology* 2003;10:940–943.
59. Karcioğlu O. The Effect of Therapeutic Temperature Management on Cell Death and Apoptosis in Resuscitative Attempts. *MOJCSR* 2018;5.
60. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene („advanced life support“). *Notfall Rettungsmed* 2010;13:559–620.
61. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 2013;369:2197–2206.
62. Irisawa T, Matsuyama T, Iwami T, Yamada T, Hayakawa K, Yoshiya K, et al. The effect of different target temperatures in targeted temperature management on neurologically favorable outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide multicenter observational study in Japan (the JAAM-OHCA registry). *Resuscitation* 2018.
63. Gebhardt K, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC. Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1062–1067.
64. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R, Alzheimer C. *Physiologie*. 6th ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2013.
65. Silverthorn DU. *Physiologie*. 4th ed. med - Medizin. München, Boston, San Francisco, Harlow, England, Don Mills, Ontario, Sydney, Mexico City, Madrid, Amsterdam: Pearson Studium ein Imprint von Pearson Education; 2009.
66. Pape H-C, Klinker R, Brenner B, Silbernagl S. *Physiologie*. 7th ed. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2014.
67. Lüllmann-Rauch R, Asan E. *Taschenbuch Histologie*. 5th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
68. Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors. *Thrombosis and haemostasis* 2001;86:189–197.

69. Beardsley DS. Platelet membrane glycoproteins: role in primary hemostasis and component antigens. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 1990;63:469–475.
70. Ruggeri Z. Von Willebrand factor: Looking back and looking forward. *Thrombosis and haemostasis* 2007;98:55–62.
71. Kasirer-Friede A, Cozzi MR, Mazzucato M, Marco L de, Ruggeri ZM, Shattil SJ. Signaling through GP Ib-IX-V activates alpha IIb beta 3 independently of other receptors. *Blood* 2004;103:3403–3411.
72. Andreesen R, Heimpel H. *Klinische Hämatologie*. 3rd ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2009.
73. Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, Scharf RE (eds). *Hämostaseologie für die Praxis: Sicher durch den klinischen Alltag : mit 108 Abbildungen und 107 Tabellen*. 2nd ed. Stuttgart: Schattauer; 2011.
74. Evans G. THE EFFECT OF ACETYLSALICYLIC ACID ON PLATELET FUNCTION. *The Journal of experimental medicine* 1968;128:877–894.
75. Thiel H, Roewer N. *Anästhesiologische Pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis*. 3rd ed. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2014.
76. Hexal Pharma GmbH. Fachinformation ASS Hexal 100mg: Zulassungsnr: 1-25175 https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-25175&type=DOTC_FACH_INFO; 2018.
77. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009;180:713–718.
78. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park J-Y. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2008;84:236–242.
79. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783–787.

80. Genericon Pharma GmbH, Hafnerstraße 211, 8054 Graz, Österreich.
Fachinformation: Clopidogrel Genericon 75 mg Filmtabletten: Zulassungsnr: 1-28715 https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-28715&type=DOTC_FACH_INFO; 2016.
81. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2009;373:723–731.
82. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Paniccchia R, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10 + 12G/A and P2Y12 T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients. *Pharmacogenetics and genomics* 2007;17:1057–1064.
83. Sandoz GmbH. Fachinformation: Prasugrel Sandoz 10 mg – Filmtabletten: Zulassungsnr: 138412
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=138412&type=DOTC_FACH_INFO; 2018.
84. CHMP, EMA. Fachinformation: Brilique, INN-ticagrelor: Zulassungsnr:EU/1/10/655/007-011
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/brilique-epar-product-information_de.pdf.
85. Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Wehling M. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen* : ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker. 18th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2016.
86. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2010;38:1514–1521.
87. CHMP, EMA. Fachinformation: Kengrexal, INN-cangrelor tetrasodium: Zulassungsnr: EU/1/15/994/001

- https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kengrexal-epar-product-information_de.pdf.
88. Ferreira JL, Ueno M, Angiolillo DJ. Cangrelor: a review on its mechanism of action and clinical development. *Expert review of cardiovascular therapy* 2009;7:1195–1201.
 89. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *The New England journal of medicine* 2013;368:1303–1313.
 90. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265–274.
 91. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 23.6.2017 C(2017)4486 (final) über den Widerruf der durch den Beschluss C(2015)288(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "Zontivity - Vorapaxar" auf Antrag des Zulassungsinhabers; 2017.
 92. EMA. Fachinformation Zontivity 2mg Filmtabletten [Internet]. Stand September 2017 Zulassungsnr: EU/1/14/976/001 URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zontivity-epar-product-information_de.pdf.
 93. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, Ferrari GM de, Isaza D, Lewis BS, et al. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *The Lancet* 2012;380:1317–1324.
 94. Chatterjee S, Sharma A, Mukherjee D. PAR-1 antagonists: current state of evidence. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2013;35:1–9.
 95. Bönisch H, Graefe K-H, Lutz W. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2nd ed. Reihe, DUALE REIHE. Stuttgart: Thieme; 2016.
 96. Janssen Biologics BV, Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Niederlande. Fachinformation für ReoPro 2 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung [Internet] Stand August 2018 Zulassungsnummer: 2-00176 URL: https://aspreister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=2-00176&type=DOTC_FACH_INFO.

97. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (eds). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12th ed.
98. Glaxo Group Ltd. Fachinformation: Integrilin, INN-eptifibatide [Internet] Stand Mai 2017 Zulassungsnummer: EU/1/99/109/002 URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/integrilin-epar-product-information_de.pdf.
99. Phillips DR, Scarborough RM. Clinical Pharmacology of Eptifibatide. The American Journal of Cardiology 1997;80:11B-20B.
100. Correvio (UK) Ltd. Fachinformation Aggrastat 250 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Internet] Stand Mai 2018 Zulassungsnummer: 1-23140 URL: https://aspregrister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-23140&type=DOTC_FACH_INFO.
101. White RH, Ginsberg JS. Low-Molecular-Weight Heparins: Are they all the Same? Br J Haematol 2003;121:12–20.
102. Puri KS, Suresh KR, Gogtay NJ, Thatte UM. Declaration of Helsinki, 2008: implications for stakeholders in research. Journal of postgraduate medicine 2009;55:131–134.
103. BORN GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962;194:927–929.
104. Born GVR. Light on platelets. The Journal of Physiology 2005;568:713–714.
105. Steiermark IG. Gerinnung im klinischen Alltag. 6th ed. IGS; 2014.
106. Pötzsch B, Madlener K (eds). Hämostaseologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
107. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. The New England journal of medicine 2009;361:2330–2341.
108. Abtan J, Steg PG, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Hamm CW, et al. Efficacy and Safety of Cangrelor in Preventing Periprocedural Complications in Patients With Stable Angina and Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The CHAMPION PHOENIX Trial. JACC. Cardiovascular interventions 2016;9:1905–1913.

109. Hideo-Kajita A, Rogers T, Buchanan K, Iantorno M, Gajanana D, Ozaki Y, et al. Effects of Cangrelor as Adjunct Therapy to Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology* 2019.
110. Luca A de, Coupar IM. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacology & therapeutics* 1996;69:103–115.
111. Sheu J-R, Yeh G-C, Fang C-L, Lin C-H, Hsiao G. Morphine-potentiated agonist-induced platelet aggregation through alpha2-adrenoceptors in human platelets. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2002;40:743–750.
112. Hobl E-L, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:630–635.
113. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *European heart journal* 2016;37:245–252.
114. Ibrahim K, Shah R, Goli RR, Kickler TS, Clarke WA, Hasan RK, et al. Fentanyl Delays the Platelet Inhibition Effects of Oral Ticagrelor: Full Report of the PACIFY Randomized Clinical Trial. *Thrombosis and haemostasis* 2018;118:1409–1418.
115. Hobl E-L, Reiter B, Schoergenhofer C, Schwameis M, Derhaschnig U, Lang IM, et al. Morphine interaction with prasugrel: a double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2016;105:349–355.
116. Ziganshin AU, Khairullin AE, Zobov VV, Ziganshina LE, Gabdrakhmanov AI, Ziganshin BA, et al. Effects of ATP and adenosine on contraction amplitude of rat soleus muscle at different temperatures. *Muscle & nerve* 2017;55:417–423.
117. Šunjić KM, Webb AC, Šunjić I, Palà Creus M, Folse SL. Pharmacokinetic and Other Considerations for Drug Therapy During Targeted Temperature Management. *Critical care medicine* 2015;43:2228–2238.
118. Zhang J-n, Wood J, Bergeron AL, McBride L, Ball C, Yu Q, et al. Effects of Low Temperature on Shear-Induced Platelet Aggregation and Activation. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2004;57:216–223.

119. Ibrahim K, Christoph M, Schmeinck S, Schmieder K, Steiding K, Schoener L, et al. High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:649–656.
120. Bjelland TW, Hjertner Ø, Klepstad P, Kaisen K, Dale O, Haugen BO. Antiplatelet effect of clopidogrel is reduced in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:1627–1631.
121. Högberg C, Erlinge D, Braun OO. Mild hypothermia does not attenuate platelet aggregation and may even increase ADP-stimulated platelet aggregation after clopidogrel treatment. *Thrombosis journal* 2009;7:2.
122. Zimmermann H. Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 2000;362:299–309.
123. Leal DBR, Streher CA, Neu TN, Bittencourt FP, Leal CAM, da Silva JEP, et al. Characterization of NTPDase (NTPDase1; ecto-apyrase; ecto-diphosphohydrolase; CD39; EC 3.6.1.5) activity in human lymphocytes. *Biochimica et biophysica acta* 2005;1721:9–15.
124. Straub A, Krajewski S, Hohmann JD, Westein E, Jia F, Bassler N, et al. Evidence of platelet activation at medically used hypothermia and mechanistic data indicating ADP as a key mediator and therapeutic target. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2011;31:1607–1616.
125. Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, Ferraris S, Wethington M, Steinhubl SR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a bolus and infusion of cangrelor: a direct, parenteral P2Y₁₂ receptor antagonist. *Journal of clinical pharmacology* 2010;50:27–35.
126. Schneider DJ, Agarwal Z, Seecheran N, Keating FK, Gogo P. Pharmacodynamic effects during the transition between cangrelor and ticagrelor. *JACC. Cardiovascular interventions* 2014;7:435–442.
127. Dovlatova NL, Jakubowski JA, Sugidachi A, Heptinstall S. The reversible P2Y antagonist cangrelor influences the ability of the active metabolites of clopidogrel and prasugrel to produce irreversible inhibition of platelet function. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2008;6:1153–1159.
128. Schneider DJ, Agarwal Z, Seecheran N, Gogo P. Pharmacodynamic Effects When Clopidogrel is Given Before Cangrelor Discontinuation. *Journal of interventional cardiology* 2015;28:415–419.

129. Schneider DJ, Seecheran N, Raza SS, Keating FK, Gogo P. Pharmacodynamic effects during the transition between cangrelor and prasugrel. *Coronary artery disease* 2015;26:42–48.
130. Milke OL. Thrombozytenfunktion reanimierter Patientinnen und Patienten mit Herzinfarkt. Diplomarbeit; 2016.
131. Prüller F, Milke OL, Bis L, Fruhwald F, Scherr D, Eller P, et al. Impaired aspirin-mediated platelet function inhibition in resuscitated patients with acute myocardial infarction treated with therapeutic hypothermia: a prospective, observational, non-randomized single-centre study. *Annals of intensive care* 2018;8:28.
132. Prüller F, Bis L, Milke OL, Fruhwald F, Pätzold S, Altmanninger-Sock S, et al. Cangrelor Induces More Potent Platelet Inhibition without Increasing Bleeding in Resuscitated Patients. *Journal of clinical medicine* 2018;7.